



FISIOLOGIA HUMANA



MARIA FERNANDA PIFFER TOMASI BALDEZ DA SILVA

EXPEDIENTE

Coordenador(a) de Conteúdo

Renato Castro da Silva

Projeto Gráfico e Capa

Arthur Cantareli Silva

Fotos

Shutterstock e Envato

FICHA CATALOGRÁFICA

N964 Núcleo de Educação a Distância. **SILVA**, Maria Fernanda Piffer Tomasi Baldez da.

Fisiologia Humana / Maria Fernanda Piffer Tomasi Baldez da Silva. - Florianópolis, SC: Arquê, 2023. Reimpresso em 2024.

312 p.

ISBN papel 978-65-6083-327-2

ISBN digital 978-65-6083-325-8

1. Fisiologia 2. Humana 3. EaD. I. Título.

CDD - 612

Bibliotecária: Leila Regina do Nascimento - CRB- 9/1722.

Ficha catalográfica elaborada de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Impresso por:

AVALIE ESTE LIVRO!



CRIAR MOMENTOS DE APRENDIZAGENS INESQUECÍVEIS É O NOSSO OBJETIVO E POR ISSO, **GOSTARIAMOS DE SABER COMO FOI SUA EXPERIÊNCIA.**

Conta para nós! leva menos de 2 minutos. Vamos lá?!

DIGITE O CÓDIGO

 02511221

 Aa

RESPONDA A PESQUISA







RECURSOS DE IMERSÃO



PENSANDO JUNTOS

Este item corresponde a uma proposta de reflexão que pode ser apresentada por meio de uma frase, um trecho breve ou uma pergunta.



APROFUNDANDO

Utilizado para temas, assuntos ou conceitos avançados, levando ao aprofundamento do que está sendo trabalhado naquele momento do texto.

PRODUTOS AUDIOVISUAIS

Os elementos abaixo possuem recursos audiovisuais. Recursos de mídia disponíveis no conteúdo digital do ambiente virtual de aprendizagem.



PLAY NO CONHECIMENTO

Professores especialistas e convidados, ampliando as discussões sobre os temas por meio de fantásticos podcasts.



EU INDICO

Utilizado para agregar um conteúdo externo.



EM FOCO

Utilizado para aprofundar o conhecimento em conteúdos relevantes utilizando uma linguagem audiovisual.



ZOOM NO CONHECIMENTO

Utilizado para desmistificar pontos que possam gerar confusão sobre o tema. Após o texto trazer a explicação, essa interlocução pode trazer pontos adicionais que contribuam para que o estudante não fique com dúvidas sobre o tema.



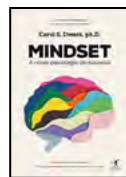
INDICAÇÃO DE FILME

Uma dose extra de conhecimento é sempre bem-vinda. Aqui você terá indicações de filmes que se conectam com o tema do conteúdo.



INDICAÇÃO DE LIVRO

Uma dose extra de conhecimento é sempre bem-vinda. Aqui você terá indicações de livros que agregarão muito na sua vida profissional.



CAMINHOS DE APRENDIZAGEM

7

UNIDADE 1

INTRODUÇÃO À FISIOLOGIA HUMANA	8
--	---

43

UNIDADE 2

FISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO	44
FISIOLOGIA MUSCULAR	82

115

UNIDADE 3

FISIOLOGIA DO SISTEMA CARDIOVASCULAR	116
FISIOLOGIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO	144

175

UNIDADE 4

FISIOLOGIA DO SISTEMA RENAL	176
FISIOLOGIA DO SISTEMA DIGESTIVO	206

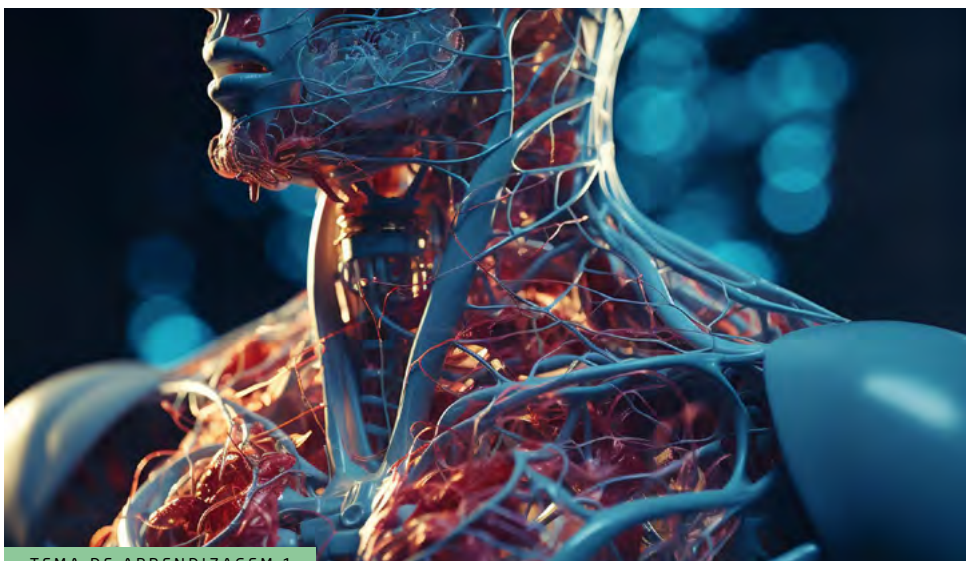
243

UNIDADE 5

FISIOLOGIA DO SISTEMA ENDÓCRINO	244
FISIOLOGIA DO SISTEMA ENDÓCRINO II	280

unidade





TEMA DE APRENDIZAGEM 1

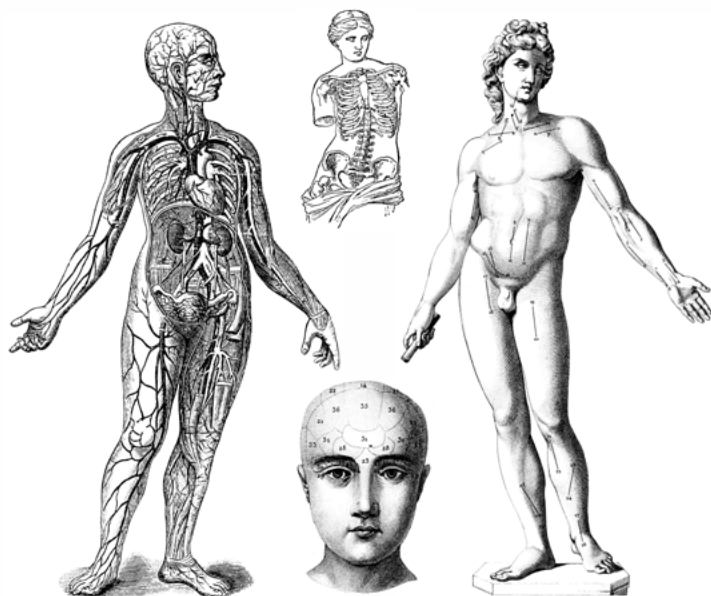
INTRODUÇÃO À FISIOLOGIA HUMANA

MINHAS METAS

- Aprender sobre alguns pontos importantes que envolvem a Fisiologia Humana.
- Compreender sobre a organização celular e introdução à energética, no que se refere à molécula mais estudada na Fisiologia, a adenosina trifosfato (ATP).
- Entenderá o conceito de membranas excitáveis e o comportamento elétrico passivo da membrana, assim como os diferentes transportes de membrana.
- Discutir sobre os potenciais de membrana, a sinalização celular, e por fim, o potencial de ação.

INICIE SUA JORNADA

Iniciamos este livro com uma proposta para você, caro aluno! Vamos supor que chegue em seu consultório um paciente que quer ganhar massa muscular, mas alega que mesmo fazendo as atividades físicas não consegue. Ele sabe que talvez a alimentação possa ajudar, e ainda que não tenha certeza como, ele procura sua ajuda. Em anamnese, diante de al-



guns questionamentos, o paciente relata que tem sudorese excessiva, cansaço extremo, reclama sentir muita fome, mas ainda que coma muito não tem ganhado peso, nos exercícios físicos parecem não render, e sua esposa tem reclamado que ele anda muito estressado. A problemática apresentada pelo paciente pode sim ter cunho alimentar, mas provavelmente se deve a algum desbalanço fisiológico. E você, enquanto profissional da saúde, precisa ter um conhecimento global dos sistemas fisiológicos, para poder ajudá-lo, não somente a chegar ao objetivo dele, mas entender se esses sinais não remetem às situações mais graves, como uma diabetes por exemplo. Como você fará isso? Por meio do seu conhecimento aprofundado na fisiologia humana.

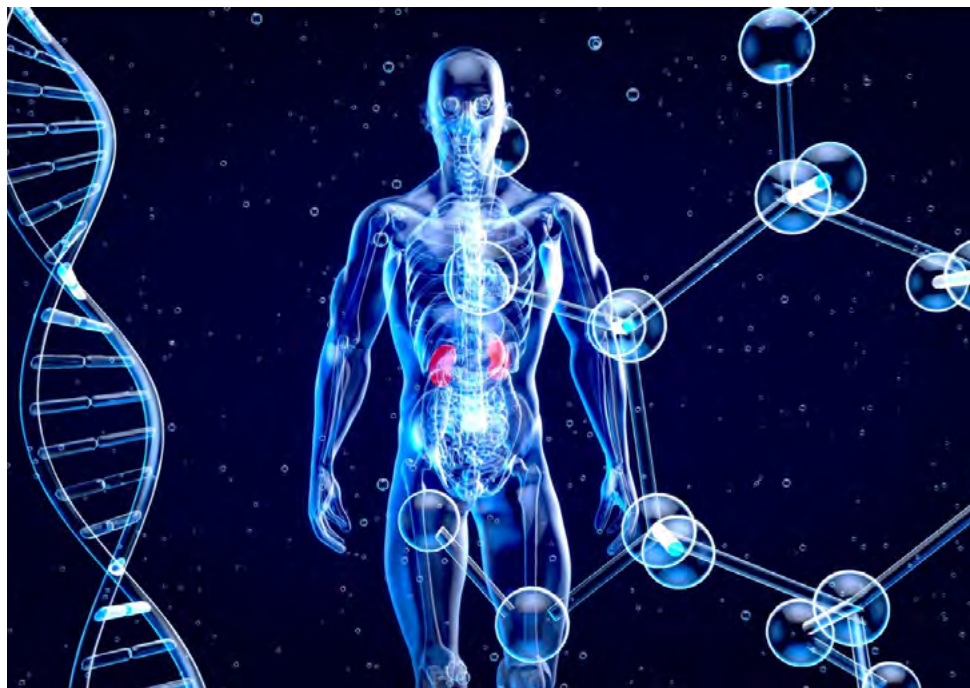


PLAY NO CONHECIMENTO

Vamos estudar um pouquinho mais sobre a ação dos anestésicos e como ao longo da história a sua descoberta foi essencial para que as cirurgias obtivessem sucesso sem que a pessoa morresse de dor antes do início da cirurgia? Então ouça esse podcast e aprenda mais sobre esse tema.

DESENVOLVA SEU POTENCIAL

INTRODUÇÃO À FISIOLOGIA HUMANA



No final de 2019, surgiu uma doença respiratória na China, até então desconhecida, que rapidamente se espalhou. Após análises clínicas e laboratoriais ficou claro que se tratava da **Covid-19**.

A Covid-19 apresenta efeito sistêmico e pode afetar os organismos de forma diferente, de modo que o agravamento do quadro clínico pode estar relacionado à maior susceptibilidade à infecção, a um sistema imune debilitado ou até mesmo a presença de comorbidades. Algumas doenças ficaram em evidência quando associadas à susceptibilidade e à infecção pelo coronavírus, por exemplo, a fibrose cística.

A **fibrose** cística é uma doença de cunho respiratório, que acaba baixando a imunidade do paciente, permitindo a infecção do corpo pelo **coronavírus**. Esta doença se caracteriza pelo aumento de muco respiratório, que acaba por dificultar o transporte de íons importantes ao sistema respiratório.

VOCÊ SABE RESPONDER?

Pensando nessa doença, seria possível estabelecer uma relação desta com os canais de íons, e os líquidos intra e extracelular das células envolvidas nessa patologia?

Mais de 10 milhões de pessoas são portadoras assintomáticas do gene da fibrose cística. Essa doença genética respiratória grave ocasiona a formação de muco espesso, causando congestão respiratória e atua como um meio de cultura perfeito para diferentes formas de microrganismos.



APROFUNDANDO

O que acontece é que pessoas com fibrose cística têm o movimento de íons necessários à sua manutenção prejudicado e, com isso, pode desencadear problemas em canais e sistemas que dependem destes íons para seu funcionamento, por exemplo, o sistema respiratório.

É importante que você perceba que a fibrose é uma doença sem cura que pode ter consequências devastadoras se não tratada, já que os canais iônicos existem em diversos locais do corpo humano, em especial, no sistema respiratório. Imagine a seguinte situação: paciente de dois anos, sem registro de teste do pezinho, chega ao hospital com a mãe que relata ter percebido que a criança apresenta problemas respiratórios recorrentes e também um suor bem mais salgado do que o que ela está acostumada a sentir.



PENSANDO JUNTOS

A mãe percebeu isso nos últimos meses e ficou bem preocupada sobre o quanto isso pode afetar o desenvolvimento do seu filho. Qual possível **diagnóstico** para esta criança? Será que algum componente está deixando de ser produzido? Por quê? Busque na literatura a fisiologia desta doença e assim tente explicar o motivo do suor salgado. Pensando nas informações relatadas até aqui, você deve ter chegado à conclusão que a criança apresenta fibrose cística.

Como mencionado anteriormente, a fibrose cística afeta os canais iônicos e como pode ver, canais de cloreto estão entre os afetados, levando a um suor mais salgado que o normal. Essa doença, assim como outras várias, pode ser detectada pelo teste do pezinho, feito em até 3 dias após o nascimento. É importante que você perceba que não ter feito o teste do pezinho implicou em uma série de problemas que agora que a criança já tem 2 anos, dificilmente serão revertidos.

O **diagnóstico precoce** não excluiria a doença, mesmo se tivesse iniciado o tratamento logo após esse diagnóstico, pois é uma doença sem cura, mas alguns sinais clínicos que causaram danos ao sistema respiratório do paciente poderiam ter sido evitados ou no mínimo postergados, com o tratamento no tempo oportuno. Entender os processos fisiológicos e suas falhas por ocasião de uma doença são essenciais à manutenção da vida.



Quando se trata de **disfunções fisiológicas**, o quanto antes puderem ser descobertas, melhores serão as chances do indivíduo manter funcionais seus sistemas fisiológicos. Diante disso, registre no diário de bordo conhecimentos prévios que você tenha sobre esse assunto.

Quando pensamos nos sistemas orgânicos e suas características fisiológicas específicas, precisamos enfatizar que eles são formados por órgãos e que cada órgão, por exemplo, é formado pela associação de vários grupos celulares, cada um especializado em funções específicas, mas com inter-relação com as demais células, assim garantindo uma resposta funcional ao órgão de forma coesa (GUYTON; HALL, 2011).

Pensando em uma célula típica é preciso ter em mente sua **constituição de núcleo e citoplasma**, sendo que ambos são envoltos por membrana, sobre a qual falaremos mais adiante. Diferentes conteúdos são responsáveis por constituir uma célula, dentre eles estão: água, eletrólitos, proteínas, lipídios e carboidratos.

ÁGUA

A água é considerada o principal meio líquido, correspondendo de 60 a 80% do conteúdo celular. Depois da água, as proteínas seriam os constituintes mais abundantes, ocupando cerca de 10 a 20% do volume celular, podendo dividi-las em proteínas estruturais, as quais compõem a estrutura da célula, e as proteínas funcionais, as quais principalmente se enquadram as enzimas, essenciais aos processos fisiológicos.

LIPÍDIOS

Os lipídios, especialmente, importantes são os fosfolipídios que discutiremos mais tarde, e que compõem a membrana celular sendo essenciais para o trânsito de componentes entre o citoplasma e o exterior celular.

CARBOIDRATOS

Os carboidratos têm pouca função estrutural, desempenhando papel principal na nutrição da célula.

ÍONS

Os íons são abundantes e distribuídos de acordo com a função celular exercida. Considera-se que os íons potássio, magnésio, fosfato, sulfato, bicarbonato estão mais abundantemente no citosol, enquanto os íons sódio, cloreto e cálcio estão em menor quantidade. Todos esses íons, sejam os em maior ou menor quantidade, são extremamente relevantes para diversos processos fisiológicos das células (SILVERTHORN, 2017).

Os termos que você verá muito por aqui, são: **líquido intracelular** (LIC) e **líquido extracelular** (LEC).

VOCÊ SABE RESPONDER?

Mas o que seriam esses líquidos e o que eles têm a ver com os componentes celulares?

Como você leu, acima de 60% do nosso corpo é constituído de líquidos e a maior parte deles fica contido no interior das células, o chamado líquido intracelular. Mas um terço desse líquido fica entre as células, sendo chamado de líquido extracelular, ou seja, líquido de fora da célula. É preciso que fique claro que os conteúdos desses dois líquidos não são iguais e essa diferença é que mantém o corpo em pleno funcionamento (SILVERTHORN, 2017).

Quando pensamos em organização celular, o líquido extracelular é muito importante, pois nele estão contidos íons e nutrientes essenciais para a manutenção e sobrevivência das células (CONSTANZO, 2012). As células só conseguem se manter, crescer e desempenhar suas funções desde que haja concentrações adequadas de glicose, íons, aminoácidos e outros componentes, no líquido extracelular.

Essa diferença de concentração entre os líquidos intra e extracelular, responsável pela sobrevivência da célula, só é possível graças aos diferentes transportes que ocorrem pelas membranas.

Para isso vamos recordar, o que seria uma membrana e como ela contribui para esse transporte? A maioria das organelas e, inclusive a própria célula, é envolta por membrana. Essas membranas são constituídas por uma bicamada lipídica, ou seja, uma dupla camada de lipídios, onde estão inseridas muitas proteínas (Figura 1).

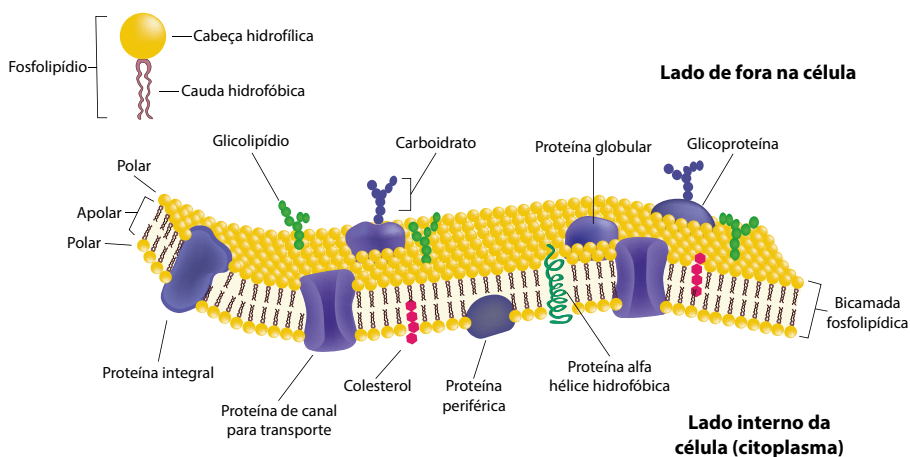


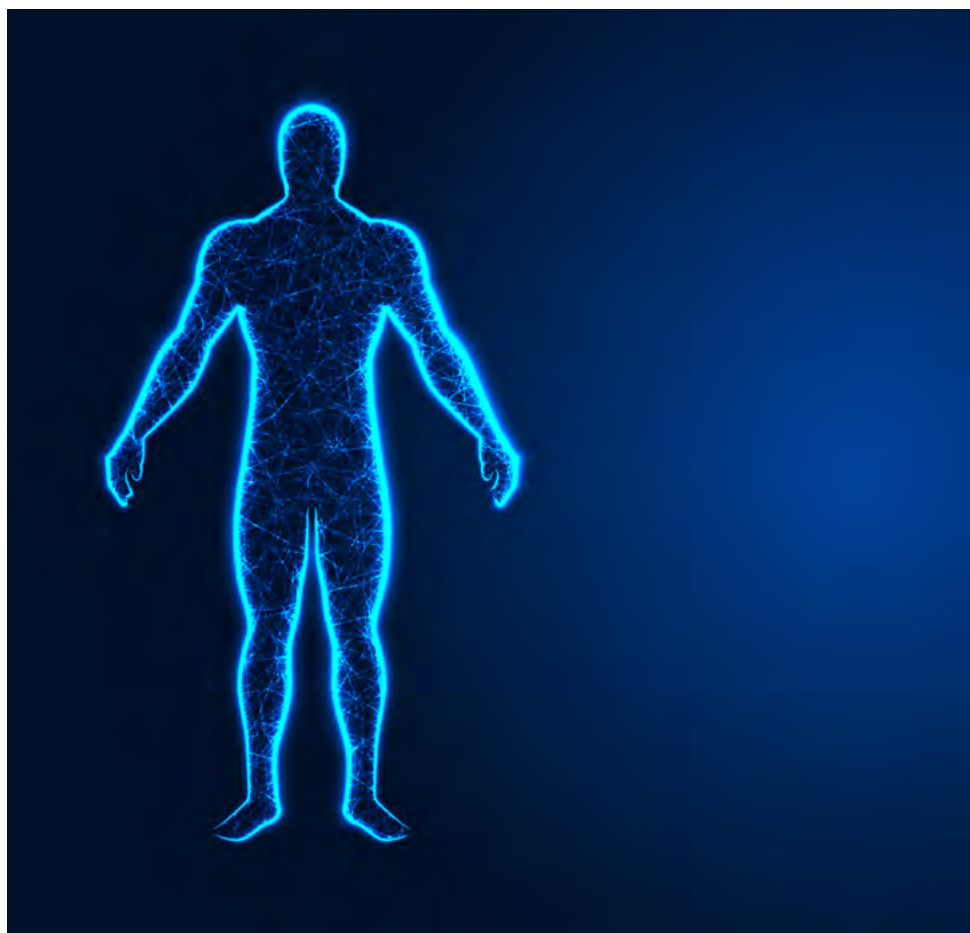
Figura 1- Estrutura de bicamadas fosfolipídicas da membrana celular ou da membrana citoplasmática
Fonte: a Autora.

Descrição da imagem: a imagem ilustra os componentes da membrana, os quais estão representados da seguinte forma: os fosfolípidios estão representados pela cabeça hidrofílica (círculo amarelo), enquanto que as caudas estão representadas pelos fios vermelhos. Esses fosfolípidios ficam dispostos formando duas camadas, sendo que a porção hidrofílica fica para fora, e as porções hidrofóbicas ficam voltadas para dentro. Além disso, também estão ilustradas as proteínas integrais (estruturas azuis arredondadas que atravessam a bicamada), as proteínas de canal (estruturas azuis arredondadas que atravessam a bicamada, mas que tem um canal interno), as proteínas periféricas (representadas na parte de baixo da bicamada (estrutura azul escura oval), proteínas globulares (estrutura oval na parte de cima da bicamada). Além disso, apresenta-se também a glicoproteína (estrutura azul visível na parte de cima da bicamada com um fio de estruturas circulares acima, os quais são os carboidratos), o colesterol, representado pelo fio de estruturas circulares rosa e por fim as proteínas hidrofílicas representadas pelas hélices verdes que atravessa a bicamada.

Essa bicamada lipídica é composta por 2 principais grupos de lipídios de membrana, os **fosfolípidos** e o colesterol. Os fosfolípidos são os lipídios fundamentais das membranas biológicas, formados por 2 camadas, uma oposta a outra, sendo que cada fosfolípido é composto por 1 cabeça hidrofílica e 2 caudas hidrofóbicas, ou seja, trata-se de uma molécula anfipática, que colabora para o selamento e fluidez da membrana (Figura 1).

A região hidrofílica interage bem com a água, altamente abundante nos meios intra e extracelular, a região hidrofóbica busca “esconder-se” da água. As porções hidrofóbicas se encaixam de modo a eliminar ou diminuir as pontas livres, fazendo um auto selamento promovido pelas diferenças de tamanhos das caudas dos fosfolipídeos. A intenção natural desta molécula anfipática é atingir um estado que seja energeticamente estável.

A disposição da molécula anfipática na bicamada e o ambiente aquoso dentro e fora da célula garantem esse selamento e impedem que os fosfolipídeos escapem da bicamada. Outro componente lipídico importante da membrana celular é o **colesterol** (Figura 1). Ele age na membrana preenchendo os espaços vazios entre moléculas vizinhas de fosfolipídeos originados pelas dobras das caudas na bicamada.



A **membrana** fica mais rígida, com menos deformações e menos permeável (ALBERTS *et al.*, 2017). Além de lipídios, uma membrana celular também é composta por proteínas (Figura 1). A maior parte da função de permeabilidade é desempenhada pelas proteínas de membrana.

Existem vários tipos Fosfolipídio Cabeça hidrofílica Cauda hidrofóbica Polar Polar Proteína integral Apolar Glicolipídio Carboidrato Proteína globular Glico-proteína Lado de fora na célula Lado interno da célula (citoplasma) Proteína de canal para transporte Colesterol Proteína periférica Proteína alfa hélice hidrofóbica Bicamada fosfolipídica de proteínas que são classificadas de acordo com a função que desempenham, como as que transportam nutrientes, metabólitos e íons por meio da bicamada lipídica; as que ancoram determinadas moléculas na membrana; as que funcionam como receptores de sinais químicos no ambiente e os transportam para dentro da célula; e as que funcionam como enzimas e catalisam reações.

Além dessa classificação anterior, as proteínas também podem ser classificadas de acordo com sua posição na membrana, como você pode observar na Figura 1. **As proteínas integrais** estão embutidas nas membranas entre os lipídeos da dupla camada; **as proteínas transmembranas** são aquelas que atravessam a dupla camada totalmente; **as proteínas transmembranas** de passagem múltipla, ou seja, atravessam a bicamada múltiplas vezes; e as proteínas periféricas, que se encontram sob uma das faces da membrana, ligadas às cabeças dos fosfolipídios e proteínas integrais por ligações não covalentes.



APROFUNDANDO

Além dessa classificação as proteínas ainda podem ser categorizadas segundo a forma com que o soluto será carregado, sendo elas as carreadoras e as de canal. As proteínas carreadoras são aquelas que permitem a passagem apenas de soluto que se encaixa no sítio de ligação da proteína; liga-se seletivamente, agindo como enzimas para facilitar o transporte de moléculas específicas por meio da membrana.

Já as proteínas de canal (Figura 1) discriminam o soluto com base no tamanho e carga elétrica, e estes atravessam a membrana por poros aquosos abertos, sendo uma interação mais fraca que as das proteínas carreadoras. A maioria dos canais proteicos encontra-se fechado, porém com estímulos adequados podem se abrir (ALBERTS *et al.*, 2017).

No caso de **proteínas carreadoras**, estas se ligam às moléculas específicas a serem transportadas, sofrem uma mudança conformacional permitindo que a molécula atravesse a membrana e seja liberada do outro lado, com estrutura e desempenho semelhante ao modelo chave-fechadura desempenhado pelas enzimas. Ao contrário, os canais proteicos formam poros abertos por meio da membrana, possibilitando a difusão livre por entre este canal, mais rápidos que as proteínas carreadoras.

Além das proteínas, as **membranas celulares** contêm cerca de 2 a 10% de carboidratos. Estes se encontram ligados aos lipídios ou proteínas sob a forma de glicolipídeos e glicoproteínas, respectivamente (Figura 1). Estes se localizam na superfície não citosólica da membrana das organelas, desempenhando funções diversas ligadas ao sistema de endomembranas, ou na face externa da membrana plasmática formando o glicocálix, desempenhando a função de proteção, reconhecimento, isolamento elétrico, entre outros.

A **permeabilidade seletiva** estabelece um controle do que entra e do que sai da célula, além de definir o local de entrada e saída dessas substâncias ou íons na membrana plasmática, de modo a garantir a diferença entre LIC e LEC. Gases e moléculas não polares pequenas atravessam livremente a bicamada, já moléculas maiores e íons dependem de proteínas transportadoras para serem transportadas.

O transporte de substâncias pela membrana pode ser ativo ou passivo. No transporte passivo (Figura 2), a passagem de substâncias se dá pela bicamada lipídica (difusão simples) ou por meio de proteínas de transporte (difusão facilitada), que, diferente dos canais iônicos, apresenta um sítio de ligação para o soluto, determinado pelo gradiente de concentração e eletroquímico, na direção energeticamente favorável (ALBERTS *et al.*, 2017).

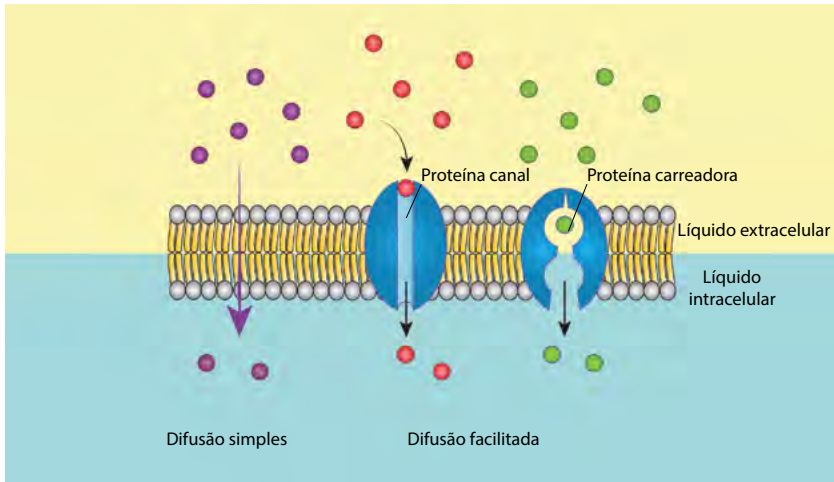


Figura 2- Tipos de transporte passivo

Descrição da Imagem: a figura representa um esquema de transporte passivo por meio da membrana plasmática. A bicamada lipídica está representada por duas camadas compostas por círculos e filamentos bicaudais, no qual os círculos cinzas são as porções hidrofílicas e estão situados em posições opostas na camada, e as caudas amarelas, presas nos círculos cinzas estão voltadas para a parte interna da camada e são as porções hidrofóbicas. Da metade da membrana plasmática para cima está um retângulo em amarelo que representa o LEC enquanto que da metade para baixo está um retângulo em azul claro representado o LIC. Da esquerda para a direita da figura, temos uma seta roxa que atravessa a membrana plasmática de cima para baixo. Acima da seta, existem 6 esferas roxas (no LEC), enquanto que abaixo da seta (no LIC) existem duas destas esferas. Mais ao centro da membrana uma estrutura de forma elíptica, de cor azul representa uma proteína canal, com um canal em seu interior que liga o LEC e o LIC, e do centro desse canal uma seta aponta para o LIC no qual há duas esferas vermelhas. Acima dessa proteína, no LEC, 5 esferas, também vermelhas são encontradas, e uma seta curva parte de uma delas e aponta para o interior do canal. À esquerda da figura, ainda na membrana plasmática, uma proteína carreadora, também de formato elíptico e de cor azul. No centro dessa proteína existem dois espaços esféricos, sendo que no interior do espaço superior existe uma esfera menor de cor verde, enquanto que o espaço inferior está aberto para o LIC e desse espaço parte uma seta apontada para o LIC, no qual existem 2 esferas verdes. Acima dessa proteína (no LEC) existem 6 esferas verdes. Na extrema direita da figura, na parte inferior do retângulo amarelo está escrito líquido extracelular, e logo abaixo, no retângulo azul está escrito líquido intracelular.

Na **difusão simples** (Figura 2), as moléculas dissolvem-se na bicamada lipídica, difundindo-se por meio dela. Nenhuma proteína de membrana está envolvida e a direção de transporte é direcionada pela concentração das moléculas dentro e fora da célula, sendo sempre da direção de maior concentração para a de menor concentração de substâncias.

Trata-se de um processo não seletivo de transporte de gases, moléculas hidrofóbicas e moléculas não polares pequenas. Já a **difusão facilitada**, apesar de ser também um tipo de transporte passivo, as moléculas ou íons a serem transportados não se difundem pela bicamada lipídica. Sua passagem é mediada por canais iônicos ou proteínas carreadoras (Figura 2).

Por isso, carboidratos, nucleotídeos e íons podem ser transportados por esta via. E por fim, dentro dos tipos de transporte passivo, temos a **osmose**. A membrana celular em geral é permeável à água e assim a água move-se para o interior ou para o exterior das células a favor do seu gradiente de concentração.

APROFUNDANDO

Quando as células ficam em meio hipotônico, ou seja, com baixa concentração de soluto no meio extracelular, consequentemente, o meio intracelular está hipertônico (alta concentração de solutos), de modo que as células tendem a receber água (solvente). A entrada demasiada de água na célula, isto é, além do equilíbrio, pode fazê-la inchar e romper sua membrana (lise). O oposto ocorre se o meio extracelular estiver hipertônico. Nesse caso, as células perdem água, podendo murchar e perder sua conformidade (Figura 3) (ALBERTS *et al.*, 2017).

Quando a célula está em equilíbrio com o meio, dizemos que o meio está **isotônico**. Nesse caso, a velocidade de entrada e saída da água (solvente) da célula é a mesma, de modo que a quantidade de solutos e solventes se equilibram, fazendo com que a célula se encontre em **isotonia**.

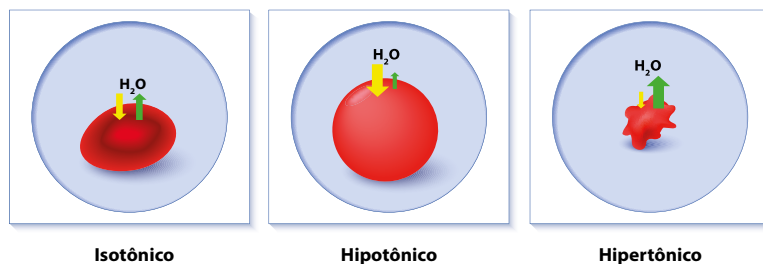


Figura 3 - Osmose em hemácias.

Descrição da Imagem: a imagem mostra 3 situações (quadros) de hemácias (círculos vermelhos) imersas em um solvente (água), aqui representada por grandes círculos azul. No primeiro quadro à esquerda, temos um meio isotônico, ou seja, há equilíbrio entre íons e água do LIC e do LEC. Este equilíbrio é representado por seta amarela que aponta para a hemácia, e uma seta verde que parte da hemácia, ambas de tamanhos iguais. A hemácia em um meio isotônico possui formato de disco bicôncavo. Em um meio hipotônico, no quadro central da figura, a hemácia apresenta formato esférico, causada pela entrada (representada por uma seta amarela grande) de uma maior quantidade de água em relação à saída da mesma (saída de água representada por uma seta bem pequena e de cor verde apontada para fora da hemácia). No último quadro, está representada uma hemácia num meio hipertônico, com tamanho menor e com formato irregular, causado pelo murchamento. Dessa hemácia parte uma seta verde bem grande, representando a saída de uma grande quantidade de água e apontada para a hemácia existe uma pequena seta amarela, representando a entrada de uma pequena quantidade de água (sai mais água que entra)..

No transporte ativo, o transporte transmembrana fica restrito ao trânsito de moléculas polares grandes e íons, no qual há gasto de energia para o transporte das substâncias contra o gradiente de concentração ou eletroquímico (Figura 4).

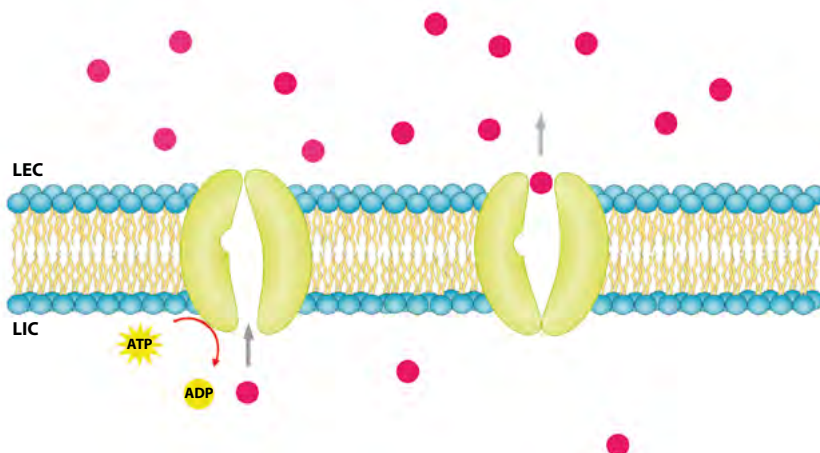


Figura 4 - Transporte ativo

Descrição da Imagem: a figura representa um esquema de membrana plasmática em um transporte ativo. A bicamada lipídica está representada por duas camadas compostas por círculos e filamentos bicaudais, nos quais os círculos cinzas são as porções hidrofílicas e estão situados em posições opostas na camada, e as caudas amarelas, presas nos círculos cinzas estão voltadas para a parte interna da camada e são as porções hidrofóbicas. Na membrana plasmática estão representadas duas proteínas carreadoras de formato elíptico e com uma fenda em seu interior que remete a um espaço para íons. A primeira proteína, da esquerda para a direita, está com a abertura voltada para baixo (LIC - espaço abaixo da bicamada lipídica) e possui uma seta em seu interior que aponta para cima (LEC). Abaixo dessa proteína é possível ver dois círculos amarelos, um mais próximo da bicamada, escrito ATP e outro um pouco mais abaixo escrito ADP. Entre esses círculos, uma seta curva sai do primeiro círculo e aponta para o segundo. Ainda no LIC, três esferas rosas representam um tipo de íon e sua baixa concentração. A segunda proteína, à direita da figura, está com a fenda aberta para cima da bicamada lipídica (LEC) e possui um círculo rosa saindo da fenda em direção ao LEC. No LEC, 12 esferas rosas estão espalhadas e representam a maior concentração desse íon.

Além disso, o **transporte ativo** pode ser dividido em transporte ativo primário e transporte ativo secundário. No transporte ativo primário, o transporte é acoplado diretamente à fonte de energia - transporte dirigido por ATP (bomba ATPase), como a bomba de sódio e potássio por exemplo (ALBERTS *et al.*, 2017). Já no transporte ativo secundário, o íon é acoplado indiretamente à fonte de energia, e o transporte ocorre por um gradiente iônico. Um exemplo de transporte ativo secundário é a reabsorção de glicose pelo túbulo renal (GUYTON; HALL, 2011).


APROFUNDANDO

Quando o transporte de um íon é mediado por ATP, e o transporte do segundo íon é mediado pelo primeiro, o transporte ativo primário medeia o transporte ativo secundário, já que a transferência de um soluto é estritamente dependente do transporte de outro, e a proteína transportadora atua como carreador acoplado (ALBERTS *et al.*, 2017).

No caso dos **carreadores acoplados**, o transporte pode ser feito pelos carreadores **simportes** ou **antiportes**. Os **carreadores simportes** são aquelas proteínas que permitem a passagem simultânea de um segundo soluto na mesma direção do soluto principal a ser transportado (cotransporte). Já os carreadores **antiportes** são aquelas proteínas que transportam dois solutos em direções opostas (contratransporte) (Figura 5).

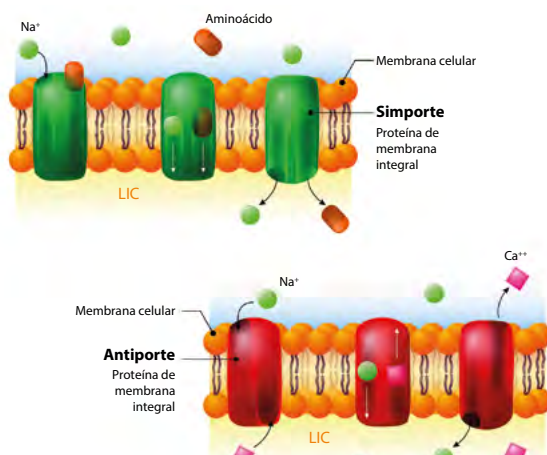


Figura 5 - Movimento simporte e antiporte por carreadores acoplados, no transporte ativo

Descrição da Imagem: a ilustração mostra duas membranas plasmáticas (estruturas circulares alaranjadas com caudas pretas, em duas camadas, sendo os círculos em extremidades opostas). Na membrana superior, temos as proteínas transmembranas do movimento simporte (estruturas globosas verdes) e a outra membrana (na parte inferior da figura), temos as proteínas transmembranas do movimento antiporte (estruturas globosas vermelhas). No simporte evidencia-se no lado de cima da membrana os íons sódio em grande quantidade (Na^+ - círculos verdes) e o aminoácido (retângulo alaranjado). Por ocasião do transporte de sódio pela proteína, o aminoácido é transportado ao mesmo tempo e na mesma direção, caracterizando o movimento simporte. No antiporte, acima da membrana estão destacados o sódio, em grande quantidade (Na^+ - círculos verdes) e os íons cálcio em menor quantidade (Ca^{++} - quadrado rosa). O oposto se verifica na parte debaixo da membrana. A proteína permite a passagem de sódio para dentro (seta preta para baixo) e de cálcio para fora (seta preta para cima), ambos concomitantes pela mesma proteína.

Vou exemplificar para facilitar seu entendimento. Um exemplo de carreador acoplado comum do tipo simporte é o carreador da glicose dirigido por um gradiente de sódio.

A ligação do sódio à glicose é cooperativa. Uma vez que a concentração de sódio é muito maior no espaço extracelular que no citosol, é mais provável que a glicose se ligue ao carreador quando este estiver aberto para o espaço extracelular, e assim sódio e glicose penetram na célula.

A ligação do sódio à glicose é cooperativa.

O **sódio** fornece força para o transporte da **glicose**, e a ligação de sódio promove uma mudança da proteína transportadora que permite o transporte de **glicose** para o **citosol**.



ZOOM NO CONHECIMENTO

Além dos transportes antiporte (dois solutos em sentidos opostos) e simporte (dois solutos no mesmo sentido), também temos o transporte uniporte. Este se faz por meio do transporte de um único soluto de um lado para outro da membrana e pode ser mediado por proteínas transportadoras ou canais com ou sem gasto de energia, respectivamente. Dessa forma, quando o transporte uniporte é mediado por uma proteína carreadora contra o gradiente de concentração, esse transporte é do tipo ativo, atuando como uma bomba, por exemplo, bomba de cálcio e bomba de hidrogênio. Quando o transporte ocorre por uma proteína canal, por exemplo, se trata então de um transporte passivo.

Você pode ver que a hidrólise do ATP está diretamente envolvida nas bombas (transporte de íons contra um gradiente de concentração) presentes no transporte ativo. Mas, precisamos entender, o que seria esse ATP? O ATP é um nucleotídeo composto de uma base nitrogenada adenina, um açúcar pentose chamada ribose, e 3 radicais fosfato, como demonstrado na Figura 6.

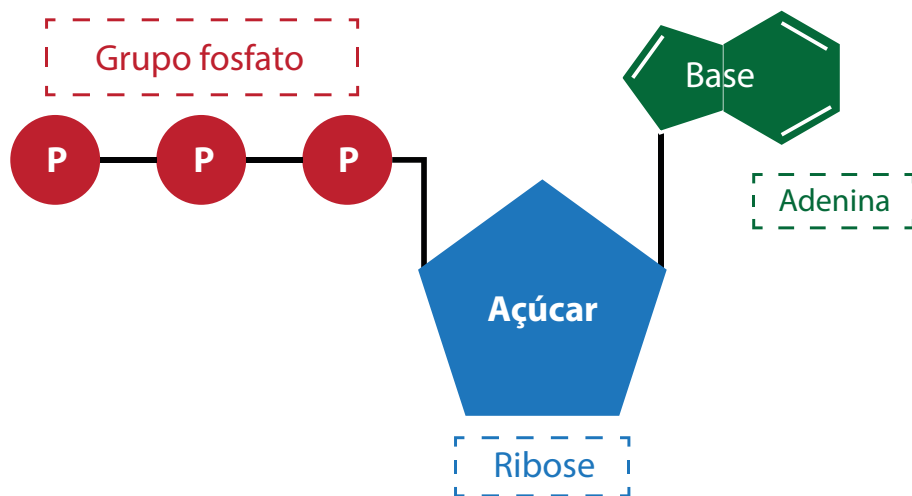


Figura 6 - Demonstração da estrutura básica da molécula de ATP / Fonte: Freepik (2023).

Descrição da Imagem: a imagem demonstra a adenosina trifosfato (ATP), formada por 3 grupamentos fosfatos enfileirados, representados pelos círculos vermelhos, com a letra P de fosfato (do inglês phosphate), ligado por uma linha preta com uma pentose, representada pelo pentágono azul, com a palavra açúcar dentro. Este se liga por outra linha preta com a base nitrogenada, representada pelos dois pentágonos verdes, com a descrição base internamente.

Os dois últimos fosfatos da molécula de **ATP** são ligados com o restante da molécula por ligações fosfato de alta energia (Figura 7). Sob condições físicas e químicas do nosso corpo, cada uma dessas ligações representa cerca de 12.000 calorias de energia por mol de **ATP**, ou seja, bastante energia contida nessa molécula. Como é ligação bem lábil, elas podem ser rompidas sempre que for necessário a energia para promover outras reações.

Quando o ATP libera sua energia, o que ocorre é que um radical fosfato é separado, formando então o **difosfato de adenosina** (ADP). Já para reconstruir esse ATP consumido, a energia proveniente dos nutrientes (oxidação dos carboidratos, proteínas e gorduras) é usada para ligar esse ADP a uma molécula de fosfato e assim restaurar o ATP (GUYTON; HALL, 2011).

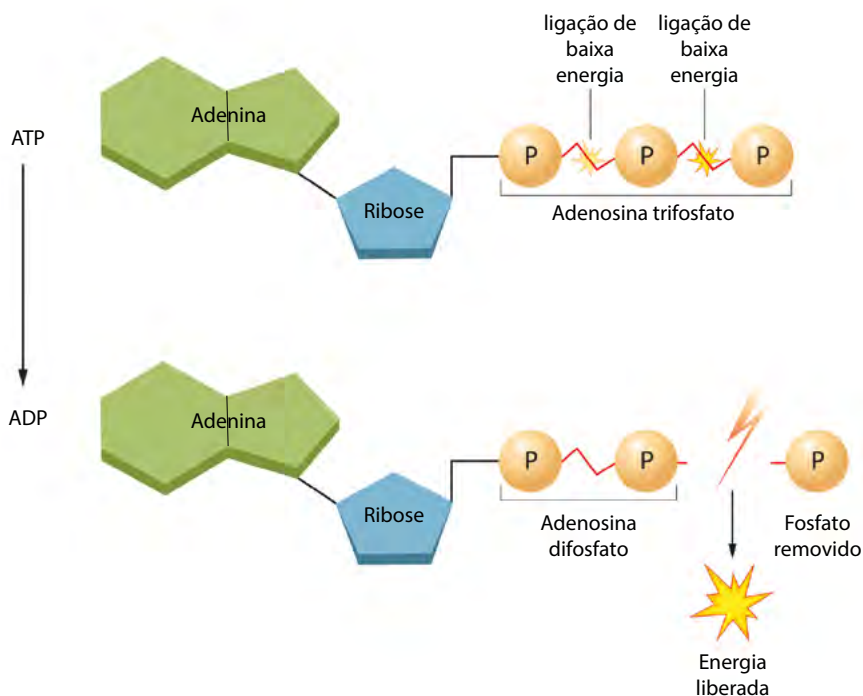


Figura 7 - Relação química e energética da adenosina trifosfato (ATP) e adenosina difosfato (ADP) / Fonte: Freepik (2023).

Descrição de imagem: a figura mostra acima a molécula de ATP, representada pela união dos dois pentágonos verdes (adenina) ligado à ribose (pentágono azul) por uma linha curta e a ribose, liga-se a três grupos fosfato (círculos alaranjados com a letra P internamente), enfatizando pelo primeiro raio amarelo a ligação fosfato de baixa energia e entre os dois últimos fosfato, a ligação de alta energia. Para que haja a liberação de energia e forme o ADP, representado abaixo, continuamos com a mesma adenosina e ribose, no entanto à liberação do último fosfato pela quebra da ligação (representado pelo raio vermelho) com a liberação da energia (raio amarelo).

Agora que você já estudou o ATP, vamos então falar sobre o **transporte ativo** por bombas movidas por esse ATP, usando como exemplo as bombas de sódio-potássio (Na^+/K^+).

A bomba de Na^+/K^+ , bomba é relativamente comum aos vários processos, como na via de transmissão de sinal neuronal, na ativação e modificação de estruturas embrionárias, no favorecimento de processos urinários, entre outros.

A concentração de potássio é de 10 a 20 vezes maior no interior da célula, e o sódio é o inverso, apresenta-se em maior quantidade no exterior da célula. A cada **ciclo da bomba**, 3 íons de sódio saem da célula e 2 íons de potássio entram na célula. Logo, o transporte se dá da seguinte forma (Figura 8):

1

A molécula transportadora se liga a três íons sódio nos sítios específicos para estes íons, que estão contidos nessa proteína. Ainda que haja sítios de ligação para o íon potássio, nesse estágio, eles se encontram em um estado de baixa afinidade, não havendo ligação ao potássio intracelular.

2

A ligação do sódio ativa uma ATPase inerente da proteína transportadora, produzindo fosforilação da superfície citosólica do transportador e, com isso, acaba havendo a liberação de uma molécula de ADP.

3

Essa fosforilação muda conformacionalmente a proteína transportadora, e isso faz com que o sódio que está ligado no sítio se exponha ao líquido extracelular, permitindo sua liberação deste sítio.

4

A nova conformação do transportador resulta em aumento da afinidade pelo potássio, possibilitando a ligação de dois íons potássio aos sítios de ligação do transportador na superfície extracelular.

A ligação do potássio resulta em desfosforilação do transportador, restaurando a conformação original do transportador. Em consequência disso, ocorre a liberação de potássio no líquido intracelular, possibilitando a ligação de sódio adicional (e ATP) na superfície intracelular.

Resumidamente, teremos então que:

1. ocorre a ligação de sódio citosólico no sítio de ligação da proteína;
2. fosforilação dessa proteína fornecida pelo ATP;
3. transferência do sódio para o meio extracelular.

Ao mesmo tempo que esses 3 passos sequenciais estão correndo, haverá:

1. ligação de potássio extracelular no sítio de ligação da proteína;
2. desfosforilação proteica com mudança conformacional da proteína;
3. importação dos íons potássio para o interior da célula (Figura 8) [(SILVERTHORN, 2017)].



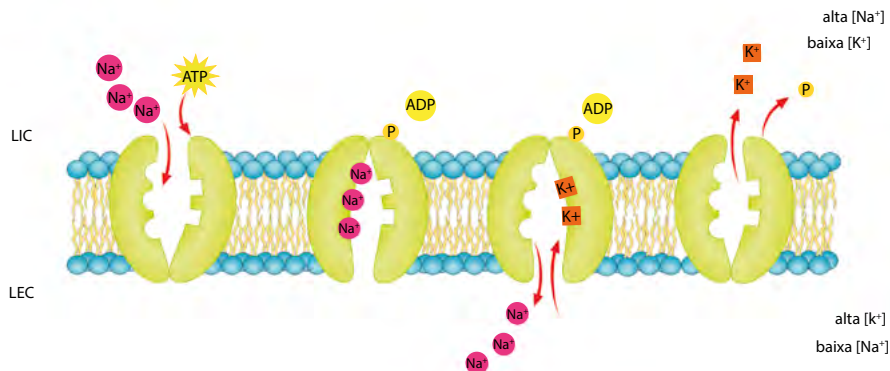


Figura 8 - Transporte ativo pelas bombas de sódio-potássio

Descrição da Imagem: a imagem representa um esquema de uma membrana plasmática e o funcionamento das bombas de Na^+/K^+ . No meio da imagem, apresenta-se a membrana plasmática em duas camadas, cada uma contendo uma sequência de fosfolípidios, com as porções arredondadas cinzas para voltadas para os lados opostos da membrana (a de cima voltada para o LIC e a de baixo voltada para o LEC), com as caudas de cor bege voltadas uma para a outra, no espaço interno da membrana. Atravessando a membrana, apresenta-se também uma estrutura globosa de cor verde clara, representando a proteína transmembrana, no qual em seu interior existe uma fenda que de um lado tem três cavidades arredondadas (para encaixe dos três íons sódio) e do outro, duas quadradas (para encaixe dos dois íons potássio). No LIC, temos três íons sódio (círculo rosa escrito Na^+ ao centro) enfileirados, e deles partem uma seta para o interior da proteína transmembrana que está com a fenda aberta para o LIC. Ao lado dos íons sódio apresenta-se uma molécula de ATP (círculo amarelo escrito ATP em seu interior) e desta parte uma seta para a proteína transmembrana. Em seguida, no próximo esquema da esquerda para a direita, os três íons sódio estão acoplados no interior da membrana, um fosfato (círculo amarelo escrito P ao centro) ligado à proteína e ao lado da membrana, existe agora uma molécula de ADP (círculo amarelo escrito ADP). Seguindo, no terceiro esquema da proteína, o sódio encontra-se liberado no LEC, representado por uma seta que saiu da proteína, enquanto que outra seta em sentido oposto mostra a entrada do potássio para o interior da proteína, já que a fenda desta se encontra aberta para o LEC. Neste esquema, o ADP e P estão na mesma posição que o esquema anterior. No último esquema, à direita da figura, a proteína está com a fenda aberta para o LIC, e uma seta mostra a saída dos dois íons potássio, e outra seta mostra a liberação do fosfato. Na extrema direita da figura, acima da membrana está escrito: Alta $[\text{K}^+]$; Baixa $[\text{Na}^+]$, enquanto que abaixo da membrana está Alta $[\text{Na}^+]$; Baixa $[\text{K}^+]$. No lado oposto da figura está escrito acima membrana: Líquido intracelular, enquanto que abaixo está escrito: Líquido extracelular.

Vale lembrar que a bomba de sódio potássio pode estar ligada diretamente a um outro **transporte acoplado**, o simporte de glicose/sódio. Lembra que vimos que o sódio, quando entra na célula, favorece a entrada da glicose?

Pois bem, na célula epitelial intestinal, é possível verificar esse processo, pois a glicose que foi metabolizada pela digestão e foi interiorizada para a célula, agora precisa ser redirecionado a sair desta célula para seguir em direção à corrente sanguínea, e assim o faz via transporte passivo (Figura 9).

No entanto, os íons Na^+ que entraram na célula são colocados para fora da via bomba de Na^+/K^+ . Logo, podemos enfatizar que os transportadores acoplados mediados por íons (transporte ativo secundário), como este mencionado agora, podem mediar o transporte ativo primário ou vice-versa.

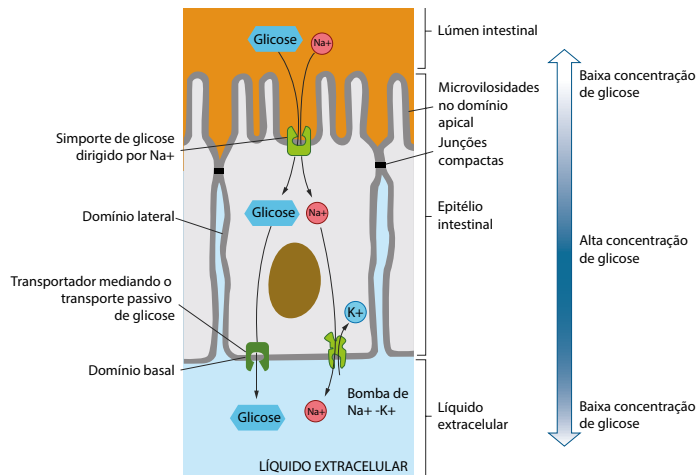


Figura 9 - Transporte ativo do tipo simporte e bomba de Na^+/K^+ e transporte passivo de glicose
Fonte: Alberts *et al.* (2017, p. 605).

Descrição da Imagem: a figura representa um esquema de uma célula intestinal, de formato retangular, localizada na vertical, que na parte superior encontram-se as microvilosidades, em formato de cristas bem elevadas em contato com o lúmen intestinal. Entre as vilosidades, encontra-se na membrana, uma proteína transmembrana de transporte do tipo simporte, representada por um retângulo vazado de cor verde. Atravessando a proteína, temos duas setas grandes que demonstram a entrada da glicose (aqui representada por um hexágono alongado azul escrito glicose em seu interior) e do sódio (aqui representado por um círculo rosa escrito Na^+ em seu interior). Uma vez no interior da célula, a saída da glicose e do sódio para o LEC (localizado abaixo da célula) é representada por setas que atravessam a membrana em proteínas diferentes: à esquerda, uma proteína transmembrana (retângulo vazado de cor verde, preso à membrana na base da célula) permite a saída da glicose por transporte passivo, enquanto que à direita uma outra proteína transmembrana de cor verde claro e formato alongado representa a saída do sódio por transporte ativo. Desta mesma proteína parte uma seta para o interior da célula representando a entrada do potássio (aqui representado por um círculo azul escrito K^+ em seu interior). De cada lado desta célula, uma porção de duas outras células são mostradas e entre elas, no topo das células é mostrada as junções compactas que permite a adesão entre essas células e impede o contato da Luz do intestino, aqui representa na parte superior da figura, como um fundo laranja acima e entre as microvilosidades. À direita da figura, uma chave mostra o lúmen intestinal, mais abaixo, outra chave agrupa a célula do topo à base no qual está descrito: microvilosidades no domínio apical, junções compactas e epitélio intestinal (mais ao centro dessa chave). Na base da figura, outra chave agrupa o LEC. Simporte de glicose dirigido por Na^+ Glicose Glicose Glicose Na^+ Na^+ K^+ Bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ LÍQUIDO EXTRACELULAR LÚMEN INTESTINAL Microvilosidades no domínio apical Junções compactas Epitélio intestinal Líquido extracelular Lúmen intestinal Baixa concentração de glicose Alta concentração de glicose Domínio lateral Transportador mediando o transporte passivo de glicose Domínio basal. À extrema direita, há ainda uma seta larga na vertical, apontando para cima e para baixo, de cor azul, sendo o centro mais escuro representando a alta concentração de glicose (na região da célula) e as extremidades da seta de tom bem claro representando a baixa concentração de glicose no lúmen e no LEC.

Os transportes mencionados anteriormente, associado às diferenças de **líquido intracelular** (LIC) e o **líquido extracelular** (LEC), favorecem um outro ponto muito relevante da fisiologia, o potencial de membrana. Como já vimos, alguns íons apresentam-se em quantidades diferentes no LIC e no LEC.

Revisando a composição do LIC, vale lembrar que o potássio é o cátion mais abundante. Já no meio extracelular (LEC), o cátion mais abundante é o sódio, assim como o ânion cloro. Concluindo, o LEC tem carga elétrica positiva e o LIC carga elétrica negativa. Essa diferença de íons é essencial para o funcionamento das células (SILVERTHORN, 2017).

Existem potenciais elétricos por meio das membranas em praticamente todas as células. As células estão sob o domínio de uma diferença de potencial constante chamada de **potencial de membrana**. O potencial de membrana pode ser alterado rapidamente aumentando ou diminuindo condutâncias específicas, ou seja, abrindo ou fechando aqueles canais iônicos específicos discutidos acima, e até outros.

Para isso, alguns conceitos precisam ser discutidos antes. Dizemos que uma célula fica carregada negativamente quando ela recebe elétrons e quando ela doa elétrons, fica carregada positivamente. Logo, cada célula apresenta um potencial elétrico, e quando elas apresentam diferentes potenciais elétricos, dizemos que existe entre elas uma **diferença de potencial** (DDP).

Para ficar claro, essa DDP se dá entre seu meio intracelular e o meio extracelular, e esse processo é chamado potencial de membrana, que se apresenta de duas formas: o potencial de repouso e o potencial de ação. No potencial de repouso, existe uma oscilação entre o transporte passivo e ativo de íons, ou seja, há a **entrada passiva** de íons sódio, que depois são **expulsos ativamente**. Concomitante a isso, os íons potássio entram ativamente e, em seguida, o saem passivamente da célula (Figura 10), tornando o meio externo positivo em relação ao meio interno, e com isso a célula fica polarizada (Figura 11).

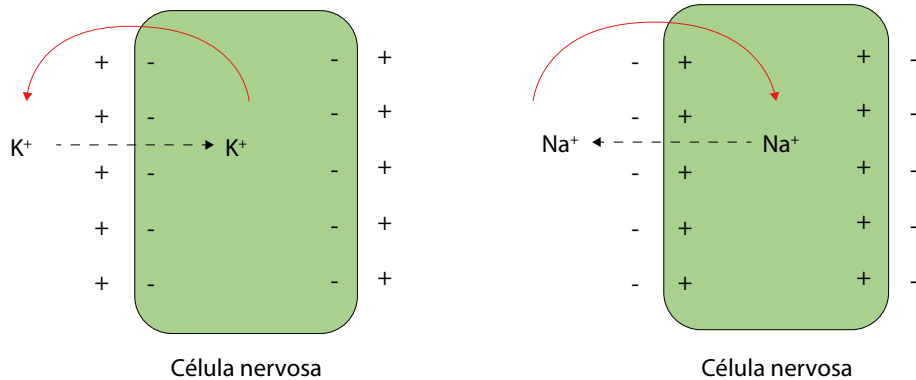


Figura 10 - Potencial de membrana resultante da difusão e transporte ativo / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: dois retângulos verdes representam uma célula nervosa em duas situações: A e B. À esquerda, em A, temos a distribuição de potássio representado pela letra K^+ , sendo que nas bordas internas da célula existem vários sinais negativos representando a polaridade negativa da célula, enquanto que o meio externo dessa célula se encontra positivo (vários sinais + ao redor da célula). Por difusão (seta larga de cor vermelha que sai do K^+ , e segue para o fora da célula) o potássio tende a sair. Logo, todo excesso de potássio que saiu por difusão, retorna para o interior da célula por transporte ativo (seta pontilhada preta que parte de um íon K^+ de fora e aponta para o centro da célula). À direita, em B, temos a mesma célula nervosa, agora enfatizando o transporte de sódio, representado pela letra Na^+ fora da célula, de onde parte uma grande seta vermelha que segue para o interior da célula, representando a entrada de sódio à favor de um gradiente de concentração. O sódio que entrou tende a sair por transporte ativo (seta pontilhada apontada do interior da célula para fora). Em B, o potencial da célula é positivo, representado pela entrada de sódio via difusão, enquanto que a parte externa da célula é negativa.

O **potencial de repouso** da membrana ocorre no chamado estágio de repouso, que ocorre antes do início do potencial de ação e diz que a membrana está “polarizada” durante esse estágio, em razão do potencial negativo de membrana existente (Figura 11) (GUYTON; HALL, 2011).

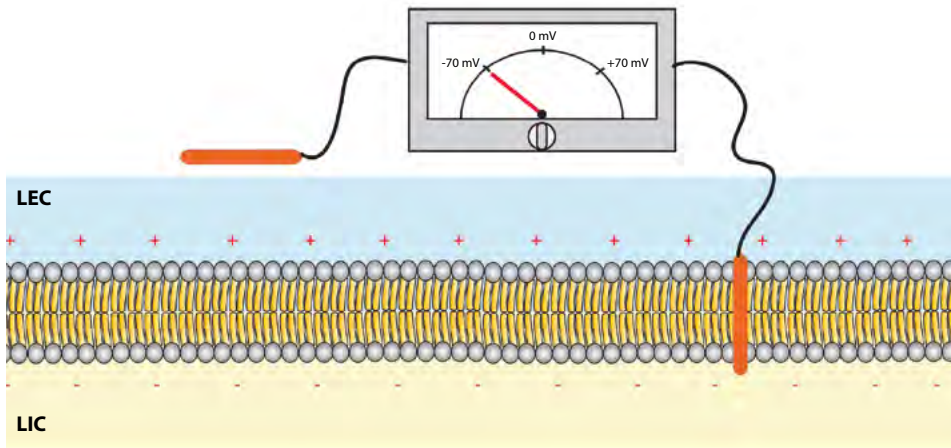


Figura 11 - Membrana polarizada / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a imagem representa um esquema da membrana plasmática e o seu o potencial de repouso de uma célula. No meio da imagem, apresenta-se na horizontal a membrana plasmática em duas camadas, cada uma contendo uma sequência de fosfolípidios, com as porções arredondadas cinzas voltadas para os lados opostos da membrana (a de cima voltada para o LEC e a de baixo voltada para o LIC), com as caudas de cor amarela voltadas uma para a outra, no espaço interno da membrana. Acima da membrana, um retângulo azul representa o LEC e na borda inferior de retângulo (em contato com a membrana) existem vários sinais "+", representando um polo positivo. Abaixo da membrana, outro retângulo, agora em bege, representa o LIC e onde ele toca a membrana existem vários sinais "-", representando a polaridade negativa da célula. Ao centro da figura, atravessando a membrana, um eletrodo atravessa a membrana para medir a polaridade, enquanto que outro eletrodo se encontra situado acima do LEC e desses eletrodos partem fios que seguem para um aparelho que mede a carga.

Esse potencial de repouso, assim como o de ação, é medido em milivolts. Esses valores resultam das diferenças de concentração de íons que atravessam a membrana.

Cada **íon** que atravessa a membrana procura impulsionar o potencial de membrana em direção ao seu potencial de equilíbrio. Os **íons** com mais permeabilidade (maiores condutâncias) contribuem mais para o potencial de membrana. Já os que apresentam menor permeabilidade darão pouca ou nenhuma contribuição (BERNE; LEVY, 2009).

VOCÊ SABE RESPONDER?

Vamos a um exemplo? Imagine os neurônios, o seu potencial de repouso é -70mV , que está mais próximo ao potencial de equilíbrio do potássio (-85mV), porém mais longe do potencial de equilíbrio do sódio ($+65\text{mV}$). Lembrando que existe uma variação desses valores dependendo do livro de referência estudado, certo?

Ou seja, em repouso, a **membrana do neurônio** é mais permeável ao potássio que ao sódio. E isso é mantido justamente pelas bombas de sódio/potássio. Estabelece-se assim um potencial de difusão por meio da membrana da fibra nervosa, causada pela difusão dos íons potássio de dentro para fora da célula e de sódio de fora para dentro (Figura 10).

Recapitulando então, quando a membrana está em repouso, a diferença de potencial do neurônio é aproximadamente de -70 mV , indicando que o interior da célula está negativo em relação ao meio exterior. O potencial de repouso ocorre quando o potencial de membrana não é alterado por potenciais de ação. Já se pensarmos numa alteração brusca desse potencial de membrana, fala-se em potencial de ação, e este potencial é gerado a partir de um estímulo.

Quando essa célula é excitada por um estímulo, ela atinge um limiar chamado despolarização, ou seja, a DDP de repouso é elevada na membrana celular e abrem-se canais de sódio. Com isso, grande quantidade de sódio entra na célula, tornando seu interior mais positivo e seu exterior mais negativo (SILVERTHORN, 2017). A DDP neste caso passa para $+45\text{ mV}$ (Figuras 12 e 13).

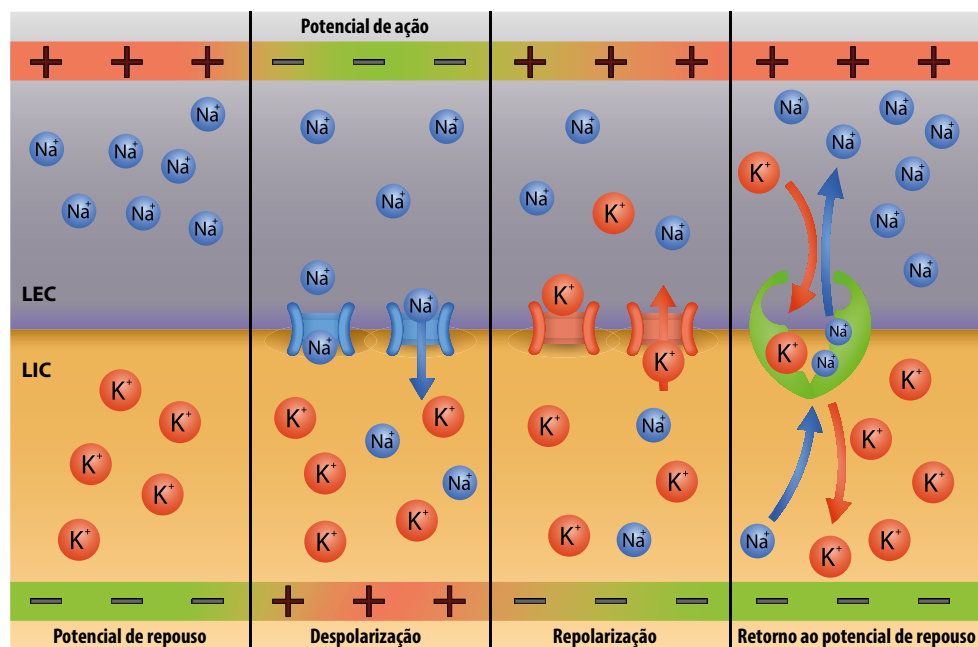


Figura 12 - Potencial de ação de impulso nervoso na ilustração vetorial do esquema de neurônios

Descrição da Imagem: a imagem mostra o espaço externo (retângulos azuis) e o interior da célula (retângulos alaranjados) da esquerda para direita: acima os íons sódio (círculos azuis com Na^+ internamente), geram a carga positiva (+) no espaço externo. Internamente à célula temos alta concentração de potássio (círculo vermelho com K^+ escrito internamente), gerando a carga negativa (-). Essa disposição de íons mostra o potencial em repouso. Na despolarização ao lado, temos a entrada de sódio na célula por meio de proteínas de canal (estruturas globosas azuis), mudando a carga dos locais, sendo positivo acima (fora da célula) e negativo abaixo (dentro da célula). Isso gera a despolarização com início do potencial de ação. Com a repolarização, outro esquema à direita, há uma nova mudança de carga sendo positivo fora e negativo dentro da célula, pela saída de potássio de dentro da célula (estruturas globosas vermelhas). E por fim, temos a reconstituição do potencial, permanecendo negativo dentro da célula e positivo fora da célula. Isto se dá pela bomba de sódio/ potássio representado pela proteína com sítios de ligação (estrutura globosa verde), enfatizando o transporte concomitante de sódio para fora da célula e potássio para dentro.

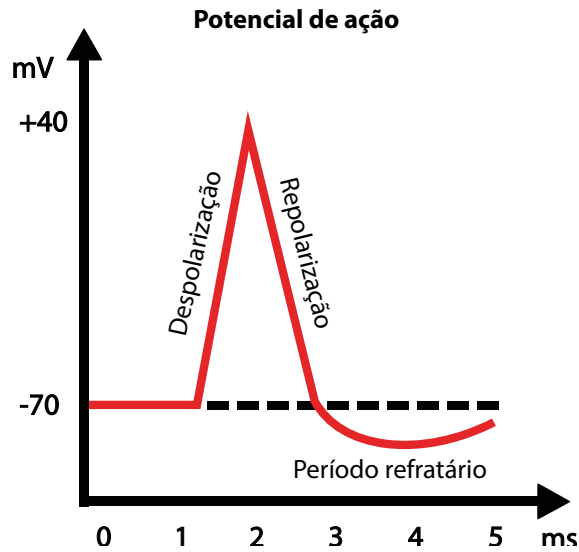


Figura 13 - Gráfico enfatizando o potencial de ação

Descrição da Imagem: a imagem mostra um gráfico em que no eixo vertical mostra a numeração em milivolts (mV), sendo destacados -70mV (em repouso) próximo à base do gráfico e +40mV (ápice do gráfico), no qual parte uma linha pontilhada na horizontal, representando a polarização da membrana. Na horizontal, abaixo do eixo, estão escritos os números da esquerda para a direita: 0, 1, 2, 3, 4, 5 e ms. Representado o potencial de ação, da esquerda para a direita, na linha pontilhada que parte do eixo vertical, segue uma linha reta vermelha até a altura do número 1, e essa reta vira-se na vertical, sobe até +40 (cresce exponencialmente) e em seguida desce até o -70, formando um pico. Ao lado da porção da reta que sobe, está escrito: despolarização. Ao lado da reta que desce, está escrito: Repolarização. Depois da porção que desce, a linha segue para a direita, num formato côncavo, abaixo da posição do -70, de modo que essa porção da linha representa o período refratário. Com isso, a entrada de grande quantidade de sódio acaba estimulando a abertura imediata dos canais de potássio, para que eles saiam, e essa fase é chamada repolarização. Na célula há o estímulo do fechamento dos canais de Na^+ e a imediata abertura de canais de K^+ , ocorrendo a saída de K^+ . Logo, a bomba de sódio e potássio faz o transporte da seguinte forma: 3 sódios para fora e 2 potássios para dentro da célula, fazendo com que o interior fique mais negativo em relação ao exterior. Como essa bomba gasta energia para funcionar haverá a quebra (hidrólise) de ATP, fazendo com que o potencial de membrana volte a ficar negativo, e retornando a DDP ao normal em repouso (-75 mV). Podemos dizer que a membrana se encontra polarizada. Assim, uma variação do potencial de membrana em direção à positividade é denominada despolarização e na direção oposta (maior negatividade), hiperpolarização. Esse processo de hiperpolarização dura milissegundos, podendo a DDP chegar até -90mV. Potencial de ação Despolarização Repolarização Período refratário.

Você pôde perceber a importância deste tema de aprendizado para o estudo da **fisiologia**, certo? Sabendo mais sobre as características básicas estruturais e funcionais de uma célula, pôde estudar como ocorrem os transportes de moléculas entre um local e outro da célula e como ela pode ser excitada e mudar seu gradiente.

**ZOOM NO CONHECIMENTO**

Você sabia que os anestésicos locais podem bloquear os canais de sódio dependentes de voltagem evitando a despolarização? Por que isso ocorre? Para que o sinal elétrico não chegue ao encéfalo e assim não tenhamos o estímulo de dor no caso de uma cirurgia, por exemplo. Não chegando este estímulo de dor ao encéfalo estaremos anestesiados e a cirurgia pode ocorrer normalmente.

NOVOS DESAFIOS

Esses conhecimentos são a base da fisiologia e a partir desses estudos muito se pode descobrir depois sobre os sistemas corporais e sua organização. Esses conhecimentos podem permitir que você atue de maneira mais efetiva como profissional da saúde caso se depare com doenças de cunho genético ou ambiental que precise de administração de drogas específicas, ou modificações alimentares ou ainda na solicitação de algum exame específico.

Você será crucial para ajudar a elucidar uma doença ou fornecer um melhor tratamento com base nas leituras corretas dos exames, na busca correta da causa fisiológica do problema e qual medida melhor ajudará o paciente.

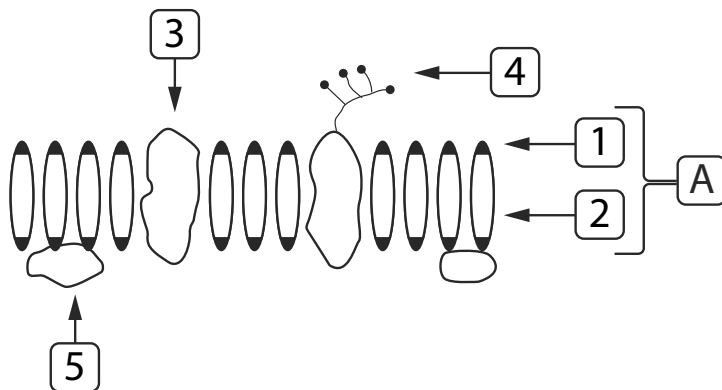
VAMOS PRATICAR

1. O ATP é uma molécula essencial para os processos fisiológicos, sendo requerida constantemente. Sobre a molécula de ATP, marque a alternativa correta:
 - a) As ligações que formam a molécula de ATP são de baixa quantidade energia e, por isso, além desta molécula outras são necessárias para o nosso organismo.
 - b) O ADP torna-se ATP quando perde uma adenosina e, nesse processo, libera energia na forma de fosfato.
 - c) O ATP é uma molécula de alta base energética que quando estimulada libera a energia sob a forma de fosfato.
 - d) Quando o ATP reage com água, formam-se fosfato inorgânico e ADP e, nesse processo, é captada a energia necessária para a molécula se tornar energizada.
 - e) A energia proveniente da captação do fosfato da molécula contém pouca energia e, por isso, além do ATP também é usado o ADP.

2. Os neurônios são células que melhor exemplificam o potencial de ação. Para que o impulso inicie, é necessário que a membrana esteja em potencial de repouso. Esse potencial é mantido quando a membrana do neurônio:
 - a) Está bombeando sódio para o meio externo e transferindo íons potássio para o meio interno.
 - b) Está bombeando potássio para o meio externo e transferindo íons sódio para o meio interno.
 - c) Está bombeando potássio e sódio para o meio externo.
 - d) Está bombeando potássio e sódio para o meio interno.
 - e) Não está bombeando apenas estes íons sendo os íons cálcio essenciais nesse processo.

3. Podemos perceber que a membrana plasmática consiste de uma estrutura extremamente fina, em que analogicamente 10.000 membranas sobrepostas equivalem à espessura de uma folha de papel. Logo, são necessárias algumas estruturas para protegê-la do rompimento. Dentre essas se destacam a porção fosfolipídica (cabeça hidrofílica e cauda hidrofóbica), carboidratos, e as proteínas integrais e periféricas, além de outros demais componentes. O modelo, a seguir, representa a configuração molecular da membrana celular, segundo Singer e Nicholson.

VAMOS PRATICAR



Descrição da Imagem: a figura é um esquema que representa a membrana plasmática. Há uma sequência de estruturas que estão organizadas de forma que parecem como uma “cerca”, no qual elementos em forma de “pinos” na vertical estão dispostos lado a lado. Esses elementos possuem em suas extremidades esferas pretas (cabeças) enquanto que a parte alongada está representada por 2 filamentos que partem de cada cabeça e se encontram no meio. À direita, na porção externa e inferior há uma estrutura ovalada em contato com as cabeças, e à esquerda ocorre outra estrutura disposta de forma parecida, porém apresenta borda irregular e apontada para ela temos uma seta que partiu de um quadrado com o número cinco no centro. Estruturas ovaladas de bordas irregulares também ocorrem entre as estruturas da vertical, em intervalos que na figura são de 3 a 4 “pinos” e apontada para uma delas, na parte superior existe uma seta que partiu de um quadrado com o número 3, enquanto que a outra estrutura que fica entre os “pinos” possui na parte superior um filamento que se ramifica em várias pontas. Apontado para esses filamentos de várias pontas está uma seta proveniente de um quadrado com o número quatro. Na extremidade direita da “cerca” existem duas setas que partiram de dois quadrados com os números 1 e 2, em que a primeira de cima para baixo aponta para a “cabeça” do elemento da membrana e a outra seta (inferior) aponta para a parte central do elemento (“pino”). Esses quadrados com os números 1 e 2 estão agrupados por uma chave que está sinalizada com a letra A. Ao lado da figura, letras e números apontados na figura são ordenados em forma de lista, um elemento abaixo do outro, seguido de uma linha de cor preta para que ali se escreva o nome das estruturas apresentadas. A sequência de cima para baixo é: A, 1, 2, 3, 4 e 5.

A respeito do modelo proposto, coloque os nomes dos componentes mencionados anteriormente nos seguintes números e letras.

- A_____
- 1_____
- 2_____
- 3_____
- 4_____
- 5_____

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B. *et al.* **Fundamentos da Biologia Celular**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

BERNE, R.M.; LEVY, M.N. **Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

CONSTANZO, L.S. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

1. C.

O ATP é formado por uma molécula de adenosina ligada a três grupos fosfato, sendo que as ligações entre os dois últimos fosfatos são conhecidas como ligações de alta energia.

O ATP torna-se ADP quando perde um fosfato e, nesse processo, libera energia.

O ATP está relacionado com a disponibilidade de energia para a célula por meio da liberação do fosfato por uma ligação de alta energia, liberando cerca de 1200 calorias.

O ATP não reage com água. Ele libera o fosfato pela ligação no local ser lábil e, nesse processo, é liberada a energia.

A energia proveniente da liberação do fosfato da molécula contém cerca de 1200 calorias, ou seja, cada ATP tem muita energia embutida na molécula.

2. A.

Está bombeando sódio para o meio externo e transferindo íons potássio para o meio interno, fato esse que comprova o transporte ativo promovido pelas bombas de sódio/potássio.

b) Está bombeando potássio para o meio interno e transferindo íons sódio para o meio externo.

c) Os íons são bombeados em sentidos opostos, portanto não está bombeando potássio e sódio para o meio externo.

d) Os íons são bombeados em sentidos opostos, portanto não está bombeando potássio e sódio para o meio interno.

e) Está bombeando, principalmente, estes íons sendo os íons cálcio não essenciais nesse processo.

3. A: fosfolípido.

1: cabeça hidrofílica.

2: cauda hidrofóbica.

3: proteína integral.

4: carboidrato.

5: proteína periférica.



unidade



TEMA DE APRENDIZAGEM 2

FISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO

MINHAS METAS

- Aprender sobre processo fisiológico que ocorre no sistema nervoso.
- Conhecer a divisão macroscópica do sistema nervoso central e periférico e os componentes celulares, como os neurônios e as células da glia.
- Entender como ocorre a síntese de neurotransmissores, a organização das vias sensoriais e vias motoras.
- Estudar o sistema nervoso autônomo e receptores de membrana (adrenérgicos e colinérgicos).

INICIE SUA JORNADA

Você já deve ter passado pela seguinte situação ou até conhece alguém que vive isso constantemente: você entra no carro para fazer uma viagem e de repente começa a enjoar e até mesmo vomitar. Como consequência sua viagem acaba sendo interrompida por este motivo ou então tem que tomar medicações para que a viagem possa seguir sem esses enjoos.

O que isso tem a ver com o sistema nervoso? O que deve estar ocorrendo nas vias fisiológicas que levam e trazem a informação do sistema nervoso que devem estar provocando tais efeitos? É relativamente comum encontrarmos pessoas que relatam a situação anterior, e isso dificulta o curso de muitas viagens. O enjoo por movimento de veículos ou de embarcações, por exemplo, se chama cinetose.

Segundo Dorigueto, Kasse e Silva (2012), a cinetose é caracterizada pela intolerância ao movimento devido a um conflito entre os sistemas vestibular, visual e proprioceptivo. A cinetose gera uma resposta fisiológica relacionada aos estímulos de movimentos. Para resolver tal situação que, muitas vezes, não é conseguida apenas parando o veículo/embarcação em alguns momentos da viagem, é necessário a administração de drogas farmacêuticas. Para que se chegasse à conclusão de qual medicação teria maior efeito sobre a cinetose, muito teve que se estudar sobre o sistema nervoso.

O conhecimento de como essa via é alterada ou hiperativada, neste caso e em diversas outras situações que implicam no uso de uma dada medicação só foram e são possíveis graças ao entendimento anatômico, histológico e fisiológico das várias porções do sistema nervoso.

Saber como esse sistema leva a informação sensorial e como chega a resposta de enjoo foi essencial para que hoje essa cinetose possa ser evitada com uso de medicações. Portanto, este tema de aprendizado será muito rica e importante para esse conhecimento e estudo fisiológico. Imagine a seguinte situação: uma mulher planeja uma viagem de barco e pede ao médico que receite alguma medicação, pois é sabido que ela tem cinetose, ou seja, enjoo por movimento.

O médico prescreve uma determinada medicação, no entanto, essa paciente acaba tendo reações adversas como secura na boca, dilatação da pupila, aumento da frequência cardíaca e dificuldade de micção. Use seus conhecimentos prévios e até mesmo o auxílio das mídias digitais e procure listar qual ou quais sistemas estão sendo ativados que possam ter levado a estas reações adversas à medicação.

Aqui não é preciso que você entenda sobre a atuação da droga, mas gostaria que você conseguisse relacionar qual e como esse sistema é ativado para que possa ter levado a estas reações observadas por ela após o uso do medicamento. Use o diário de bordo, a seguir, para registrar os resultados de sua busca.

O sistema nervoso é um sistema altamente complexo subdividido em diversas porções com funções específicas, porém correlatas. Algumas funções do seu corpo serão realizadas por uma porção deste sistema, mas para que algumas funções sejam executadas de maneira plena, elas precisarão de uma outra ou outras porções do sistema.

Entender o funcionamento de todas as estruturas nervosas te permite solucionar por exemplo o caso anterior; entender que uma porção do sistema nervoso específica pode ser acionada naquela situação pontual para alterar seu corpo e que alguns processos fisiológicos tiveram de ser ativados para corrigir um efeito medicamentoso, por exemplo. Com base nisso, tente listar no diário de bordo, as divisões anatômicas do sistema nervoso que estão relacionadas com o caso anterior, em que se encontram esses sistemas no corpo e quais características que podem diferenciá-los melhor do ponto de vista anatômico e fisiológico.



PLAY NO CONHECIMENTO

Vamos falar mais sobre a Doença de Alzheimer, sua relação com as células estudadas e metodologias novas de tratamento? É só ouvir esse podcast que você poderá conhecer mais sobre esse assunto.

SISTEMA NERVOSO

Quando pensamos em sistema nervoso, devemos primeiramente entender sua classificação anatômica. Ele está dividido em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP). O SNC engloba o encéfalo, que é composto de cérebro, cerebelo e o tronco encefálico, e este último é composto pelo bulbo, ponte e mesencéfalo. Já o SNP compreende os gânglios, nervos cranianos e espinais, e as terminações nervosas eferentes (motoras) e aferentes (sensitivas). Um fluxograma contendo essa classificação está demonstrado a seguir (Figura 1) (CONSTANZO, 2012):

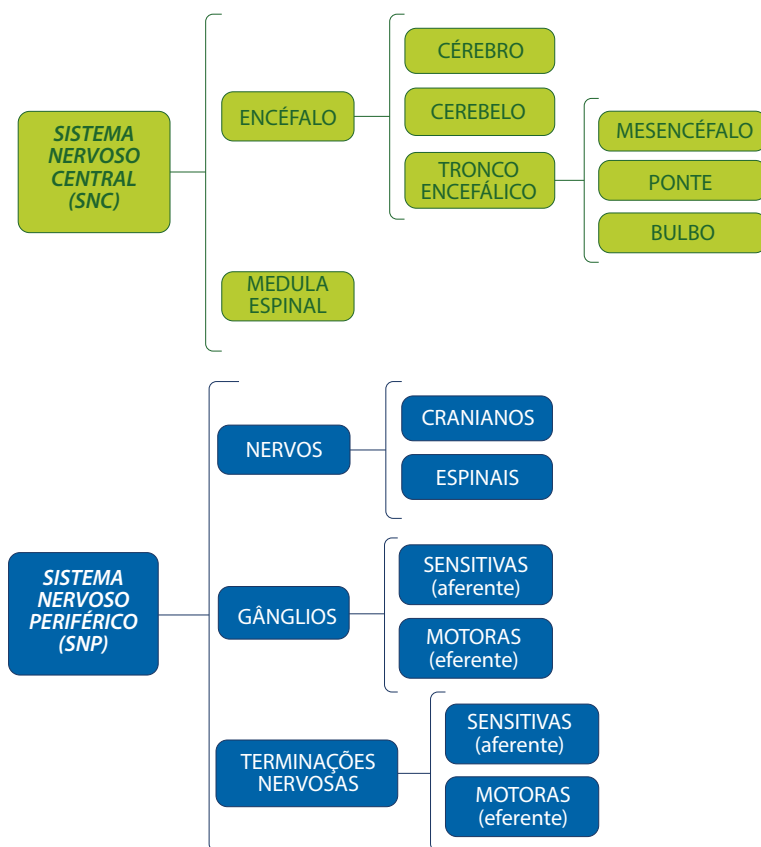


Figura 1- Classificação Anatômica do Sistema Nervoso / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a imagem mostra um fluxograma, em que à esquerda acima temos um quadro escrito sistema nervoso central ou SNC de onde partem dois quadros nominados, encéfalo e medula espinal. O encéfalo ainda se subdivide em cérebro, cerebelo e tronco encefálico, este último se subdividindo em mesencéfalo, ponte e bulbo. A esquerda e abaixo agora, temos um quadro escrito sistema nervoso periférico ou SNP o qual se subdivide em três quadros, os nervos, gânglios e terminações nervosas. Os nervos ainda se subdividem em cranianos e espinais, os gânglios se subdividem em sensitivos e motores e as terminações nervosas se dividem também em sensitivas e motoras.

Já pela classificação funcional, podemos integrar os dois sistemas, central e periférico. O sistema nervoso central recebe as informações por estímulos sensoriais e/ou viscerais pela via aferente conectando assim o sistema nervoso periférico ao SNC. Pela via eferente, ocorre a resposta pelo sistema nervoso somático ou pelo sistema nervoso autônomo. Pelo sistema nervoso somático, neurônios motores atuam sobre a musculatura esquelética. Já no sistema autônomo a resposta pode ser simpática ou parassimpática (CONSTANZO, 2012). O fluxograma, a seguir, ilustra essa classificação funcional.

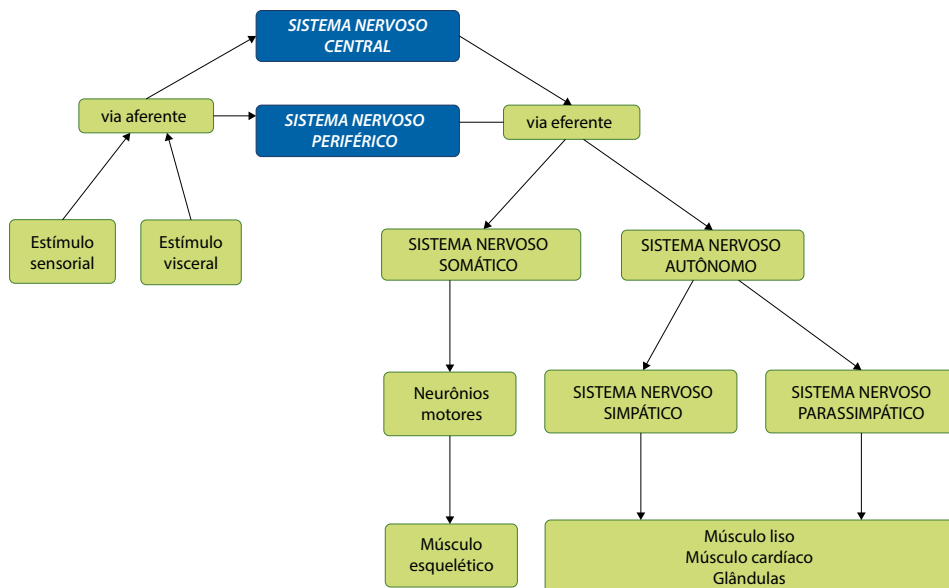


Figura 2- Classificação Funcional do Sistema Nervoso / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a figura representa um fluxograma em que no centro existem dois quadros: o do topo escrito: sistema nervoso central e outro logo abaixo escrito: sistema nervoso periférico. À esquerda, temos quadros que representam um estímulo sensorial e visceral que se conectam ao sistema nervoso central (indicado por uma seta que aponta para o SNC), por uma via aferente. Esta via aferente também pode levar o estímulo ao sistema nervoso periférico, como mostra uma linha que liga o quadro que está escrito via eferente e o quadro sistema nervoso periférico. Do sistema nervoso central ou periférico, parte a via eferente (quadros à esquerda do SNC e SNP, que leva informação ao sistema nervoso somático e autônomo (quadros com esses nomes. O sistema somático é composto de neurônios motores conectados ao músculo esquelético. O sistema autônomo está dividido em simpático e parassimpático, ambos conectados ao músculo liso, músculo cardíaco ou glândulas.

Qualquer informação do **meio ambiente** ou do **meio interno** precisa ser transformada numa linguagem compatível ao sistema nervoso, ou seja, isso ocorre pela transmissão de um impulso elétrico, por um potencial de ação, que percorre por um circuito neuronal específico, com auxílio de diversos tipos celulares, dentre eles os neurônios e as células da glia.

Logo, antes de darmos prosseguimento nas divisões funcionais do sistema nervoso é importante compreendermos a organização celular deste sistema tão complexo. Segundo Alberts *et al.* (2017), as células da glia não participam diretamente da propagação deste impulso e passagem de informação, no entanto, auxiliam os neurônios nestas e em outras atividades.

Estas células estão presentes numa proporção de cerca de 10 por neurônio e englobam os astrócitos, micróglia, oligodendrócitos e células endoteliais, presentes no SNC, e as células de Schwann e células satélite, presentes no SNP.

Os **astrócitos** (Figura 3) são as maiores e mais numerosas células da glia do SNC. Apresentam formato estrelado, com muitos prolongamentos, núcleo grande e central. Os astrócitos se aderem aos capilares ou outros neurônios pelos chamados pés terminais (porções finais dos seus prolongamentos).

Suas funções são variadas, dentre elas, a de secreção de substâncias de regulação de crescimento, migração e conexão dos neurônios encefálicos de embriões. Também fornecem cobertura para as áreas dos neurônios que não possuem cobertura ou bainha de mielina, regiões estas chamadas de nós de Ranvier, assim como cobertura nas sinapses, tema a ser discutido mais à frente. Também podem confinar os neurotransmissores, moléculas químicas que auxiliam na transmissão do impulso, na fenda sináptica e removê-los, caso necessário. Ou seja, sua função geral é suporte neuronal.

Uma característica bem interessante dos **astrócitos** é que estão envolvidos com o processo de gliose. Nesse processo, os neurônios do SNC mortos em razão de doenças ou acidentes são preenchidos pela hiperplasia (proliferação) e hipertrofia (aumento do volume) dos astrócitos, funcionando como uma espécie de cicatriz local.

Outra célula da glia é o **oligodendrócito** (Figura 3), também presentes no SNC. Esta célula é parecida estruturalmente com os astrócitos em morfologia, porém é menor, com menos prolongamentos, e com núcleo bem mais corado. Sua função é a produção de bainha de mielina (isolante elétrico dos axônios do SNC), sendo que um oligodendrócito pode mielinizar vários axônios.

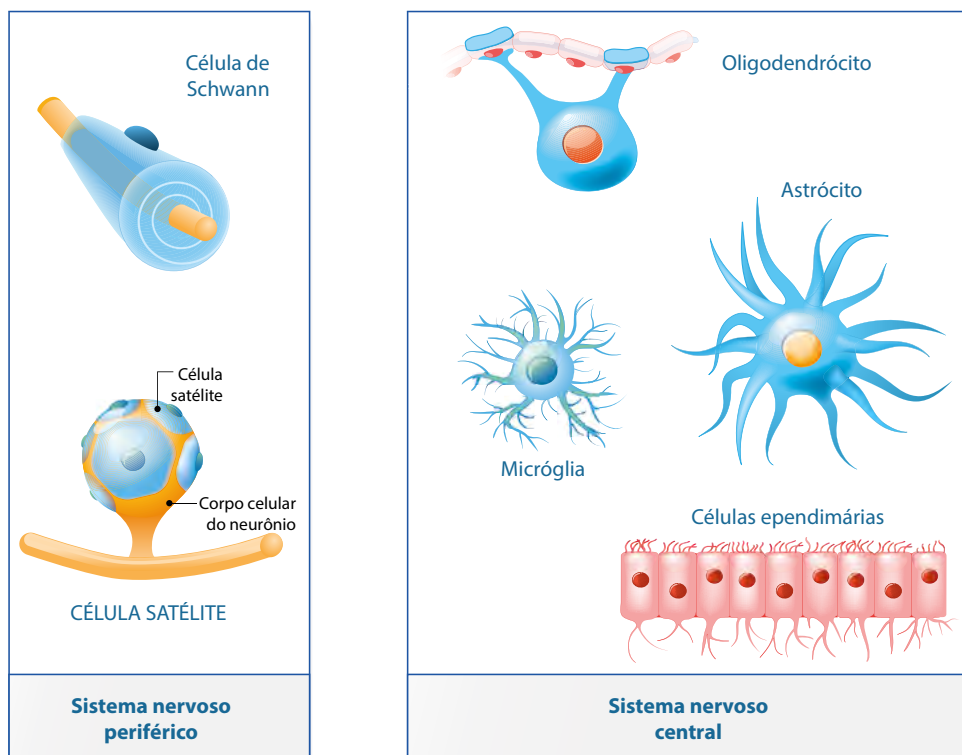


Figura 3 - Células da glia presentes no sistema nervos.

Descrição da Imagem: a imagem representa as células da glia separadas em dois quadros. No quadro à esquerda, estão representadas as células da glia que fazem parte do sistema nervoso periférico. Na parte superior desse quadro, a célula de Schwann está representada por uma capa cilíndrica de várias camadas, na cor azul que envolve a parte central de um tubo maciço de cor bege. Abaixo, na base da figura, o corpo celular de um neurônio está representado por um globo bege ligado a um bastão bege (representando o axônio). A parte globosa está envolta por manchas arredondadas de cor azul, que representam as células satélites. No quadro à direita, está representado as células da glia presentes no sistema nervoso central. No topo do quadro, temos um oligodendrócito, representado por uma estrutura globosa com um círculo rosa no centro (representando o núcleo celular) e desta estrutura parte duas faixas azuis que se ligam a uma estrutura filamentosa de cor bege que apresenta gomos intercalados (representando o axônio do neurônio com a bainha de mielina, em que o oligodendrócito toca o axônio, os gomos (bainha de mielina) estão na cor azul. Abaixo deste uma célula em formato circular, de cor azul e com vários ramos saindo de sua periferia, representa uma microglia. À direita, outra célula de mesmo formato da microglia, mas com ramos mais grossos e de tamanho maior, com um círculo bege no centro (representando o núcleo), representa um astrócito. Na base do quadro, temos as células endodimárias que estão representadas por retângulos na vertical e cada retângulo de cor rosa possui um círculo no centro (representando o núcleo). Da base das células enfileiradas fazem filamentos em forma de ramos.

Ainda sobre a **bainha de mielina**, vale lembrar que quanto menos espessa for a bainha de mielina, menor serão os impulsos elétricos das sinapses e isso acarreta em um raciocínio mais lento e uma privação de nutrientes para o indivíduo, ainda durante a gestação, em sua vida intrauterina. Isso pode acarretar na chamada fome oculta (invisível), que tem repercussões por toda a vida!



APROFUNDANDO

A fome oculta nada mais é que a deficiência silenciosa de vitaminas e minerais no organismo, mesmo que a pessoa consuma calorias em quantidades suficientes, sendo comum em indivíduos que estão acima do peso e até mesmo na população dita "saúdável".

Outra célula da neurógliia de SNC é a **micróglia** (Figura 3), célula pequena e alongada, com prolongamentos curtos, finos e irregulares, núcleos escuros e alongados. São consideradas células fagocitárias, originadas de monócitos da medula óssea, que quando ativadas retraem seus prolongamentos, adquirem formato de macrófago e fagocitam restos celulares de lesões, assim como promovem a remoção de microrganismos. E por fim, no SNC, temos as células endimárias, que apresentam formato colunar a cúbico simples, com microvilosidades e cílios.

Sua função é revestir as cavidades neurais, como os ventrículos do cérebro e o canal central da medula espinal. Além disso, produzem, monitoram e auxiliam na circulação do líquido cerebrospinal (ALBERTS *et al.*, 2017). Já no SNP, temos as células satélites e as de Schwann (Figura 3).

As **células satélites** apresentam formato cuboide e circundam o corpo celular dos neurônios dos gânglios. Estas células promovem a manutenção de microambiente controlado do corpo celular no **gânglio**, funcionando como um isolamento elétrico.

Além disso, tem função semelhante aos astrócitos, de suporte estrutural, metabólico e protetor dos neurônios.

VOCÊ SABE RESPONDER?

Você já ouviu falar em esclerose múltipla? Sabe qual a relação dela com bainha de mielina?

Segundo Batista *et al.* (2021), a **Esclerose Múltipla** é uma doença que afeta diretamente a bainha de mielina, removendo-a e, por isso, pode ser chamada de doença desmielinizante. Além disso, é inflamatória, crônica e degenerativa do sistema nervoso central. Em geral provoca fadiga, perda da força muscular, tremor, ataxia, disfunções sexuais, dor, alterações do equilíbrio, entre outros.

Hoje é conhecido um tratamento com vitamina D, que tem se mostrado eficaz para a esclerose. Acredita-se que a vitamina D causa diminuição nas taxas de recidiva da doença, pelo seu papel relevante na diminuição da inflamação.

Ainda segundo Batista *et al.* (2021), conclui-se que a suplementação da vitamina D, usada por longos períodos, aumenta a quantidade da forma metabolicamente ativa da Vitamina D no plasma, e consequentemente, atua como fator de proteção contra a esclerose múltipla.

E por fim, existem as **células de Schwann**, que apresentam a mesma função dos oligodendrócitos, ou seja, são responsáveis pela formação da bainha de mielina dos axônios, porém dos axônios que estão presentes no SNP. Em geral, uma célula de Schwann mieliniza apenas um axônio, sendo estas fibras chamadas de fibras mielinizadas.

Vale lembrar que **bainha de mielina é uma bainha de membrana plasmática**, rica em esfingomielina (80%), altamente compactada que tem por finalidade proteger o axônio e permitir que o impulso passe de maneira mais rápida já que ele o faz de maneira saltatória, pelos nós de Ranvier.

Basicamente, ele funciona como um isolante elétrico, impedindo a passagem do impulso pela bainha mas permitindo a passagem por entre as bainhas, de nodo a nodo, de modo que o impulso é mantido dentro do axônio enquanto é conduzido, ou flui pelo líquido extracelular que circunda a parte externa da bainha de mielina (BERNE; LEVY, 2009; GUYTON; HALL, 2012) (Figura 4).

Agora que já abordamos as células da glia, vamos conhecer os neurônios. Os neurônios (Figura 4) apresentam uma organização estrutural dividida em corpo celular, axônio e dendritos.

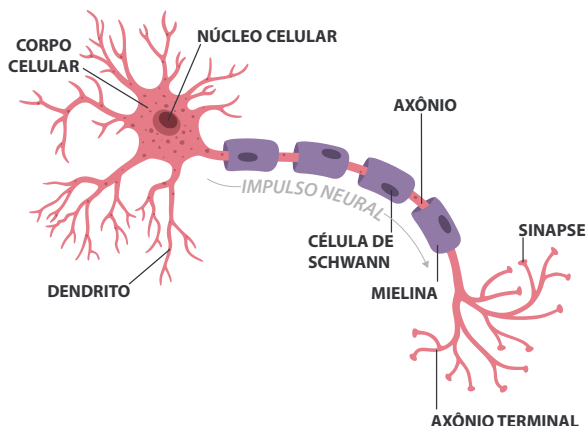


Figura 4 - Características morfológicas do neurônio

Descrição da Imagem: a figura ilustra um neurônio composto de corpo celular, representado por uma estrutura estrelada rósea, com um núcleo interno (círculo vermelho menor, interno à estrutura estrelada), com dendritos em formato de prolongamentos róseos que partem do corpo celular. Um prolongamento (axônio) róseo único e maior parte do corpo celular, com ramificações na porção oposta ao corpo celular, estas ramificações são os terminais axonais. Ao redor do axônio estão representadas as bainhas de mielina (estruturas retangulares roxas com núcleos menores incrustados nelas - células de Schwann).

O corpo celular do neurônio apresenta formato variável com núcleo esférico, claro e grande, além de um citoplasma rico em retículo endoplasmático. Já os dendritos são prolongamentos celulares ramificados, que se projetam do corpo celular. Sua função é receber e integrar os impulsos nervosos, sendo conhecidos como prolongamentos aferentes, ou seja, são terminações sensitivas dos neurônios que recebem o impulso.



Um corpo celular pode chegar a ter 200 mil dendritos ligados a ele. E por fim temos o **axônio**, que é um prolongamento eferente, ou seja, que leva o estímulo que veio do corpo celular para frente. Ele é único, delgado e longo, medindo de 1mm a 1,5 m de comprimento, sendo dividido em uma região em que nasce o axônio, chamado de cone de implantação; e o telodendro, que é a porção final do axônio, o qual sofre dilatações conhecidas como botões sinápticos (botões terminais ou terminais axonais).

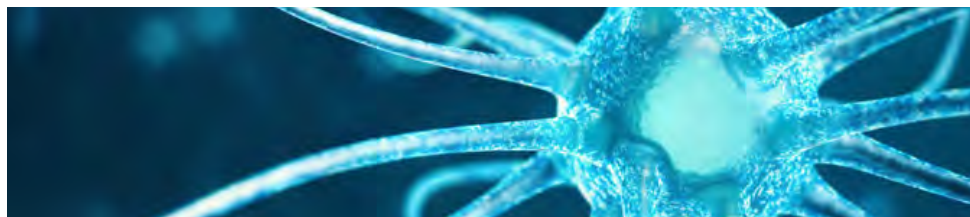
Um corpo celular pode chegar a ter 200 mil dendritos ligados a ele

APROFUNDANDO

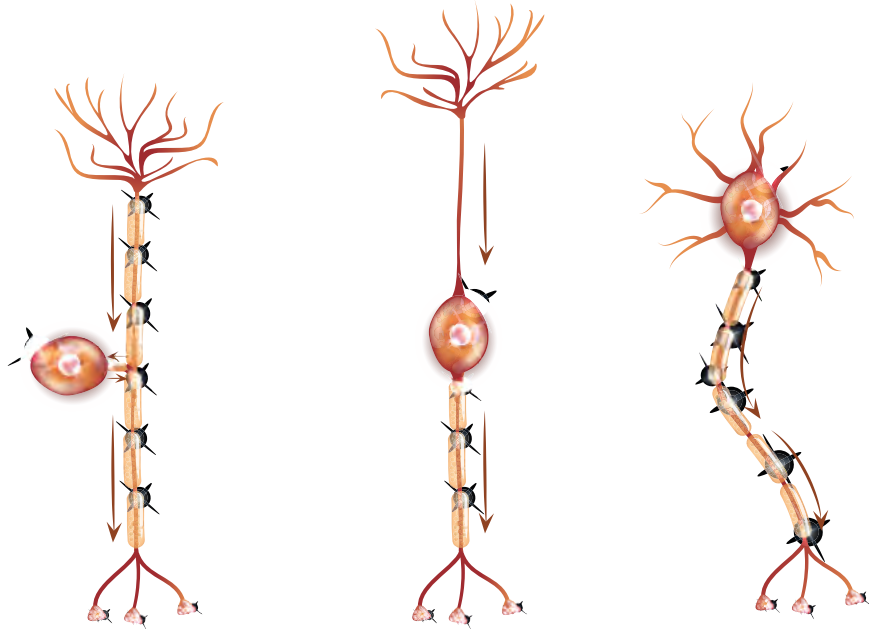
Estes terminais são os locais onde o axônio entra em contato com outros neurônios ou outras células e isso permite a passagem da informação (impulso nervoso) para a frente (GUYTON; HALL, 2011). Os neurônios podem ser classificados quanto à sua forma (Figura 5).

Destes se destacam os neurônios bipolares, compostos de um dendrito e um axônio, encontrados principalmente no sistema visual, auditivo e vestibular. Já os **neurônios pseudounipolares** ou **unipolares** são aqueles que na vida embrionária eram bipolares, mas por ocasião do crescimento diferencial da membrana plasmática do corpo celular entre o axônio e o dendrito, os dois prolongamentos se aproximam a ponto de sofrer fusão, de modo que um único prolongamento dá origem a dois ramos a uma curta distância do corpo celular (Figura 5).

Os ramos funcionam como axônio, propagando o potencial de ação do prolongamento periférico (ramos dendríticos) para o terminal axônico na outra extremidade (TORTORA; NIELSEN, 2019). E os **neurônios multipolares**, compostos de um axônio e vários dendritos, são encontrados por exemplo em neurônios motores e interneurônios.



Neurônios multipolares podem ainda ser classificados em células piramidais, as quais são neurônios multipolares específicos de regiões do córtex cerebral, e as células de Purkinje, as quais são os neurônios multipolares específicos do córtex cerebelar.



NEURÔNIO UNIPOLAR

NEURÔNIO BIPOLAR

NEURÔNIO MULTIPOLAR

Figura 5 - Classificação estrutural dos neurônios

Descrição da imagem: da esquerda para a direita, temos o neurônio unipolar, representado por uma estrutura arredondada e dilatada alaranjada, com um núcleo interno (círculo menor de cor mais clara). Desta porção dilatada, parte um pequeno prolongamento e deste saem dois prolongamentos únicos alaranjados em forma de fio, com ramificações na porção final (terminais axonais). Estes dois prolongamentos saem da porção dilatada em direções opostas. Ao centro da figura, o neurônio bipolar está representado por uma estrutura arredondada e dilatada alaranjada, com um núcleo interno (círculo vermelho menor). Desta porção dilatada, parte dois prolongamentos únicos alaranjados em forma de fio, com ramificações na porção final (terminais axonais). Estes dois prolongamentos saem da porção dilatada em direções opostas. Na extrema direita, temos o neurônio multipolar, neurônio típico, representado por um corpo celular, estrutura estrelada com prolongamentos finos e curtos que saem dessa região. Um prolongamento longo e único também sai desta região e apresenta ramificações na porção final (terminais axonais).

As células mencionadas anteriormente podem ser encontradas agrupadas nas chamadas **substância cinzenta** e **substância branca**. Trata-se de uma divisão macroscópica. A região que apresenta alta concentração de corpos celulares de neurônios é denominada de substância cinzenta. Já a região com os prolongamentos neuronais tem uma coloração esbranquiçada e, por isso, essa região é chamada de substância branca.

Além disso, podemos relacionar a região com a forma como a informação chega e sai do órgão nervoso. Por exemplo, a substância cinzenta é o local que recebe e integra as informações e respostas, já a substância branca é onde se encontram as vias de comunicação entre o sistema nervoso central e os locais externos a ele. Pensando nos órgãos do sistema nervoso central, o cérebro apresenta-se com a substância branca internamente à uma camada externa de substância cinzenta.

Já a **medula** é o contrário, a substância branca fica na periferia e a substância cinzenta fica no centro. Voltando à classificação dos neurônios, além da forma, os neurônios podem ser classificados quanto ao destino do estímulo. Os neurônios sensitivos ou aferentes são, na maioria, **pseudounipolares** e recebem estímulo sensorial do meio ambiente e do próprio organismo e levam ao sistema nervoso central (SNC).

Já os **neurônios associativos** ou interneurônios são em sua maioria bipolares ou multipolares e também se localizam no SNC, conectando os neurônios entre si, correspondendo a 99% dos neurônios unipolares. Neurônio bipolar, neurônio multipolar por fim, temos os neurônios motores ou eferentes, os quais são multipolares e se originam no SNC levando o impulso para outros neurônios, glândulas ou músculos (GUYTON; HALL, 2011).

Agora temos que entender como a **informação** é transitada por este neurônio. O tráfego da informação se dá dos dendritos para o corpo celular, deste para o axônio, e do axônio para os terminais axônicos. Logo esse sinal pode ser passado para o neurônio seguinte, ou para uma musculatura ou para uma glândula.

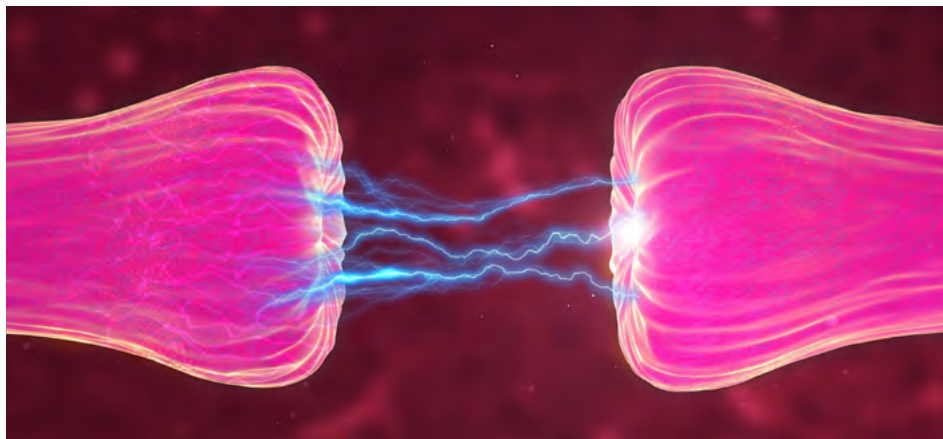


Figura 6 - Classificação estrutural dos neurônios

Descrição da Imagem: da esquerda para a direita, temos o neurônio unipolar, representado por uma estrutura arredondada e dilatada alaranjada, com um núcleo interno (círculo menor de cor mais clara). Desta porção dilatada, parte um pequeno prolongamento e deste saem dois prolongamentos únicos alaranjados em forma de fio, com ramificações na porção final (terminais axonais). Estes dois prolongamentos saem da porção dilatada em direções opostas. Ao centro da figura, o neurônio bipolar está representado por uma estrutura arredondada e dilatada alaranjada, com um núcleo interno (círculo vermelho menor). Desta porção dilatada, parte dois prolongamentos únicos alaranjados em forma de fio, com ramificações na porção final (terminais axonais). Estes dois prolongamentos saem da porção dilatada em direções opostas. Na extrema direita, temos o neurônio multipolar, neurônio típico, representado por um corpo celular, estrutura estrelada com prolongamentos finos e curtos que saem dessa região. Um prolongamento longo e único também sai desta região e apresenta ramificações na porção final (terminais axonais).

A transmissão de sinais pelo neurônio se dá pelo estímulo, que gera uma alteração da polaridade da célula, ou seja, gera um potencial de membrana. Isso leva à ativação de canais iônicos voltagem-dependentes, gerando então o potencial de ação, até as terminações do neurônio (ativação dos botões terminais).

VOCÊ SABE RESPONDER?

A informação é passada então deste botão terminal, como já foi mencionado, para outro neurônio, para um músculo ou para a glândula. E como então essa informação passa deste terminal axonal para outro neurônio, para um músculo ou glândula?

Segundo Silverthorn (2017), isto se dá por meio das sinapses **interneurais**, **neuromusculares** e **neuroglandulares**, respectivamente.

No caso das **sinapses interneurais**, convencionou-se chamar o neurônio anterior à sinapse do neurônio pré-sináptico e o neurônio posterior à sinapse, neurônio pós-sináptico. A **sinapse**, independente de qual tipo seja, é o local por onde são transmitidos os sinais entre a extremidade de um neurônio e a superfície de outro neurônio ou de uma célula efetora (muscular ou glandular).

Existem dois tipos de sinapse:

ELÉTRICA

A sinapse elétrica é aquela em que os sinais elétricos são transmitidos diretamente de uma célula para outra, por meio das junções comunicantes.

QUÍMICA

A sinapse química é aquela em que os sinais são transmitidos por intermédio de uma substância química, sem a conexão por junções (SILVERTHORN, 2017).

Na sinapse elétrica, há a presença de junções comunicantes ligando as duas células, por onde os íons passam, que permitem o livre trânsito de íons de uma membrana a outra. Desta maneira, o potencial de ação passa de uma célula para outra de maneira muito mais rápida do que na sinapse química, já que não há transformação de sinal.

Além disso, ela pode ocorrer nos dois sentidos, do neurônio **pré** para o **pós** e do neurônio pós para o pré. Este tipo ocorre, principalmente, em músculos liso e cardíaco, os quais precisam de passagem de impulso de maneira rápida e dinâmica.

Já a **sinapse química**, que é a maioria das sinapses do corpo, se dá pelas fendas sinápticas, por meio dos neurotransmissores, ocorrendo em um único sentido, do neurônio pré para o pós. Como há a modificação de um sinal elétrico para um sinal químico (neurotransmissor), isso faz com que este tipo de informação passe mais lentamente que na elétrica.

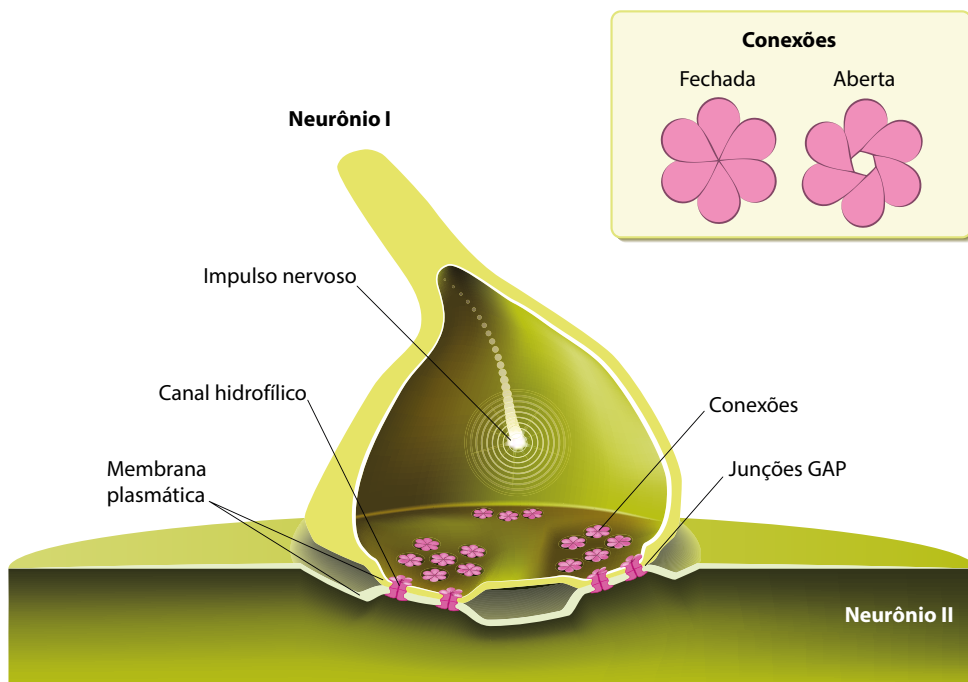


Figura 7 - Representação da sinapse elétrica

Descrição da Imagem: estão representados dois neurônios. O primeiro (neurônio I) acima é mostrado como uma estrutura verde em formato de taça invertida em que a parte mais dilatada encosta no outro neurônio (neurônio II), representado por um retângulo verde grande. Na base dessa porção dilatada, temos várias estruturas diminutas em formato de flor – as junções comunicantes, que podem estar abertas ou fechadas. Quando o estímulo percorre por esse neurônio, na forma de impulso elétrico, representado por um raio luminoso, este passa por dentro da junção aberta em direção do neurônio II.



APROFUNDANDO

Na sinapse química é gerado o potencial de ação, o qual foi percorrido pelo neurônio pré-sináptico. Este potencial invade o terminal pré-sináptico, promovendo a despolarização do terminal pré-sináptico. Isto causa a abertura de um canal de cálcio presente na membrana no terminal do neurônio pré-sináptico. O influxo de cálcio por meio destes canais estimula a fusão de vesículas presentes no interior destas terminações e que contém os neurotransmissores.

Ocorre então a liberação do **neurotransmissor** na fenda, o qual se liga ao receptor específico para ele, presente na membrana do neurônio pós-sináptico. Esta ligação do **neurotransmissor/receptor** leva à geração de uma corrente elétrica pós-sináptica, ou seja, a continuidade do potencial, mas agora no neurônio pós-sináptico (SILVERTHORN, 2017).

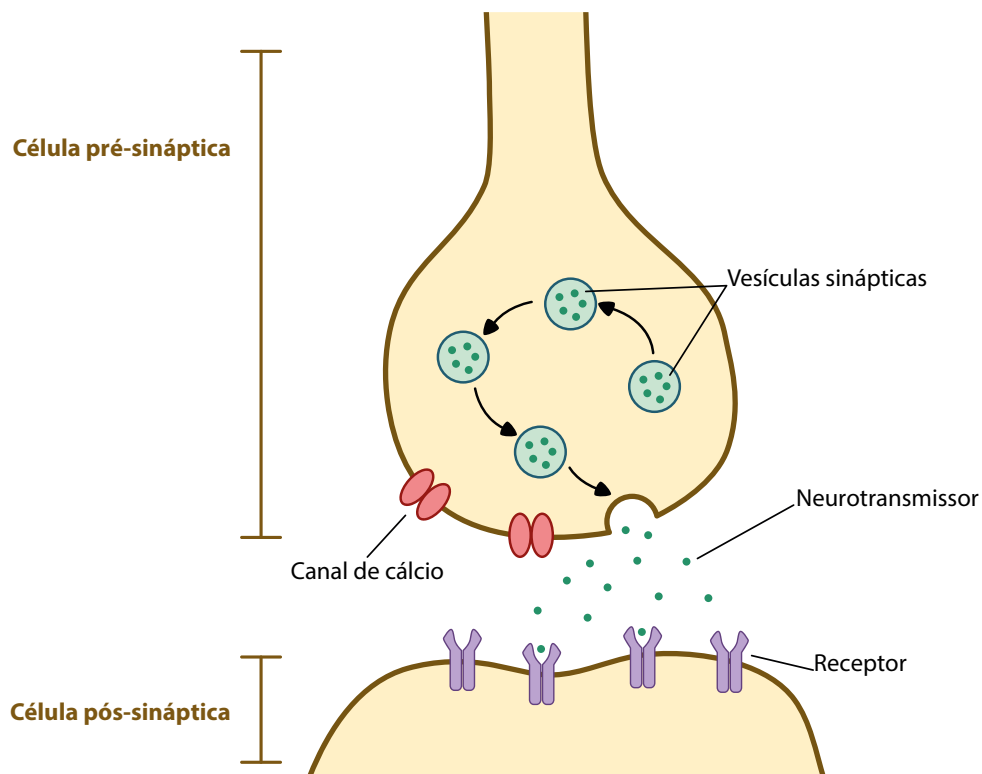


Figura 8 - Ilustração da sinapse química

Descrição da Imagem: estão representadas duas porções terminais dilatadas de dois neurônios, um pré-sináptico e um pós-sináptico, ambos de coloração alaranjada. No interior do neurônio pré estão representadas as vesículas sinápticas com neurotransmissores em seu interior (as vesículas estão mostradas com círculos verdes e os neurotransmissores como pontos pretos internos aos círculos verdes). Na membrana do neurônio pré-sináptico estão os canais de cálcio (botões vermelhos na linha - membrana que delimita o neurônio pré-sináptico). Na fenda sináptica (espaço entre os dois neurônios estão destacados), os neurotransmissores liberados das vesículas que se aderem na membrana do neurônio pré-sináptico para liberar os neurotransmissores. No neurônio pós-sináptico estão contidos os receptores dos neurotransmissores, representados por estruturas roxas com cavidades em formato da letra V (sítios ativos), local de ligação dos neurotransmissores.

Além dessa classificação elétrica e química, existem outras classificações, demonstradas, a seguir (Quadro 1), de acordo com sua função, localização ou ainda morfologia.

CLASSIFICAÇÃO	Excitatória	O sinal produzido na membrana pós-sináptica é a despolarização. A ação resultante será excitatória do potencial de ação
	Inibitória	O sinal produzido na membrana pós-sináptica é a hiperpolarização. A ação resultante será inibitória do potencial de ação
LOCALIZAÇÃO	Axodendrítica	Ocorre entre a terminação axônica de um neurônio e o dendrito de outro neurônio
	Axossomática	Ocorre entre a terminação axônica de um neurônio e o corpo celular de outro neurônio
	Dendrodendrítica	Ocorre entre os dendritos de um neurônio e os dendritos de outro neurônio.
MORFOLOGIA	Simétrica	A espessura de membranas pré e pós-sinápticas são iguais. Geralmente apresentam vesículas achatadas e são inibitórias
	Assimétrica	Tem espessuras diferentes. Geralmente apresentam vesículas esféricas e são excitatórias

Quadro 1 - Classificação por localização e morfologia. Fonte: a autora.

Mas e o que seriam os neurotransmissores que tanto foi falado quando abordamos as sinapses químicas? Neurotransmissores - (NT) são agentes químicos produzidos pelos neurônios, em geral, armazenados em vesículas e usados para transmitir informação entre eles.

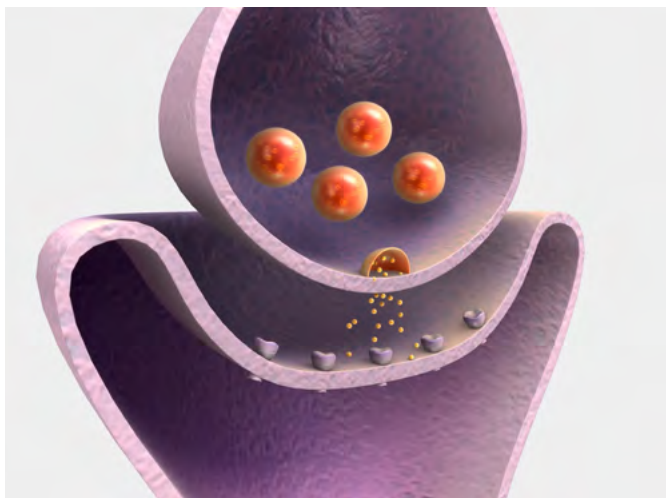


Figura 9 - Ilustração 3D dos neurotransmissores sendo liberados do neurônio pré-sináptico em direção ao neurônio pós-sináptico

Descrição da Imagem: a imagem mostra o terminal axonal do neurônio pré-sináptico (estrutura dilatada e arredondada), com vesículas sinápticas contendo os neurotransmissores em seu interior (pequenos círculos alaranjados com pontos amarelos internamente). Estes neurotransmissores (pontos amarelos) são liberados na fenda sináptica (espaço existente entre o neurônio pré-sináptico e pós-sináptico) e capturados pelos receptores do neurônio pós-sináptico. O neurônio pós-sináptico está representado por uma porção dilatada, com uma depressão em sua porção medial que é complementar à porção dilatada do neurônio pré-sináptico. Na superfície dessa porção complementar contém receptores (estruturas circulares roxas na membrana do neurônio) dos neurotransmissores.

Estes NTs são liberados em geral de uma vesícula do terminal axonal pré-sináptico para a fenda sináptica, no espaço extracelular, próximo à célula pós-sináptica. Esta célula receptora contém receptores específicos para estes NTs, e esta ligação gera uma alteração de potencial.

Define-se por **neurotransmissão** a conversão de um evento elétrico num evento químico e, posteriormente, em outro evento elétrico. Observe alguns critérios para que uma molécula seja considerada um neurotransmissor (CONSTANZO, 2012):

1. A molécula deve ser sintetizada e armazenada no neurônio pré-sináptico;
2. A molécula deve ser liberada pelo terminal axônico em resposta a estimulação;

3. Haver a presença de receptores pós-sinápticos;
4. A molécula sozinha deve produzir uma resposta na célula pós-sináptica.

Os neurotransmissores apresentam uma classificação quanto ao grupo químico a qual pertencem, como listados no Quadro 2. Podemos verificar que eles se enquadram de acordo com a **composição química** deles, podendo ser aminas biogênicas, os aminoácidos, neuropeptídeos e mensageiros retrógrados.

TIPOS	EXEMPLOS
Aminas Biogênicas	Dopamina Epinefrina Norepinefrina Serotonina Histamina Acetilcolina
Aminoácidos	GABA Glutamato Glicina
Neuropeptídeos	Substância P Vasopressina Peptídeo Inibidor Vasoativo VIP Endorfinas Disnorfina Ocitocina Neurotensina
Mensageiros retrógrados	Endocanabinoides Óxido nítrico (NO)

Quadro 2 - Classificação química dos neurotransmissores / Fonte: a Autora.

De acordo com esta classificação, podemos então dizer que existem **neurônios noradrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, gabaérgicos** e assim por diante. Os noradrenérgicos são aqueles que usam a noradrenalina como NT, os dopaminérgicos usam a dopamina e assim por diante. Ou seja, o NT determina o nome do neurônio.



PENSANDO JUNTOS

Segundo Silverthorn (2017), um outro ponto que precisa ficar claro é que um mesmo neurotransmissor pode, às vezes, possuir um efeito excitatório ou inibitório de uma via de transmissão de impulso. Isto ocorre porque não existe apenas um tipo de receptor para cada neurotransmissor, ou seja, um neurotransmissor pode se ligar e ativar diferentes receptores e, dependendo dessa interação, podemos ter o estímulo ou inibição de um impulso. Existe uma classificação para os receptores?

Sim, existe sim. Podemos classificar os receptores em ionotrópicos e metabotrópicos.

1. Canais iônicos ou receptores ionotrópicos: proteínas transmembranares que se abrem diretamente em resposta a ligação de um neurotransmissor;
2. Receptores Metabotrópicos: a ligação do neurotransmissor ativa uma via de sinalização, que pode indiretamente abrir ou fechar canais.

Os receptores ionotrópicos produzem respostas fisiológicas muito rápidas, em que os íons atravessam a membrana em dez microssegundos após a ligação do neurotransmissor. No caso dos receptores metabotrópicos, a sinalização envolve uma via de segundo mensageiro, ou seja, quando o neurotransmissor se liga no receptor, uma cascata de mensageiros químicos transmite o sinal até se alcançar a resposta desejada.

Como é uma via longa, essa **sinalização** é muito mais lenta (CONSTANZO, 2012).

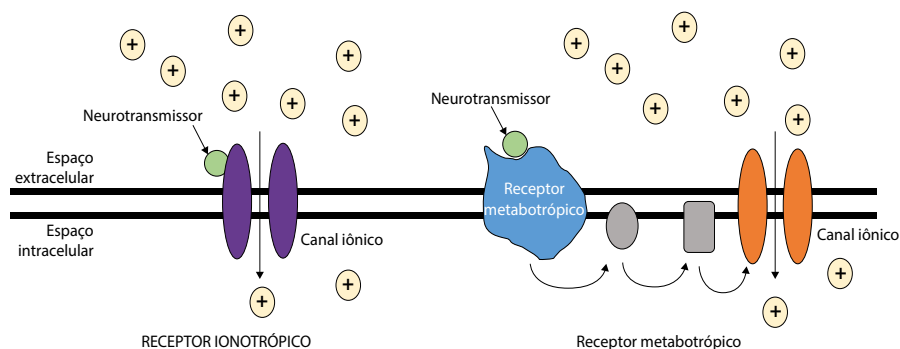


Figura 10 - Receptores de neurotransmissores: ionotrópico e metabotrópico / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a figura mostra dois esquemas de receptores: um ionotrópico (à esquerda) e um metabotrópico (à direita). As linhas horizontais pretas representam a membrana plasmática em que acima da linha superior, temos o espaço extracelular com íons em grande quantidade (círculos alaranjados com o símbolo + dentro) e abaixo da linha inferior temos o espaço intracelular, com poucos íons +. Um canal iônico, ou receptor ionotrópico, é ilustrado como duas porções proteicas ovaladas de cor roxa, dispostas lado a lado, formando um canal, com um sítio de ligação para o neurotransmissor (círculo pequeno verde) situado na superfície do canal, na porção extracelular, à esquerda. Quando o neurotransmissor se liga no sítio do receptor este permite a abertura deste canal e passagem direta do íon do meio extra para o intracelular (movimento indicado por uma seta que aponta para a parte inferior da figura, passando pelo centro do canal).

Na direita da figura, temos a interação neurotransmissor e receptor na forma metabotrópica. Ou seja, o neurotransmissor se liga no receptor metabotrópico (estrutura disforme azul escura com sítio de ligação para o neurotransmissor).



APROFUNDANDO

Desta ligação os segundos mensageiros (círculo e retângulo cinza na membrana inferior) são ativados (setas curvas conectando receptor, segundo mensageiro I e segundo mensageiro II), e então permitem a abertura do canal iônico (estruturas ovaladas, lado a lado, de cor laranja, formando um canal que atravessa a membrana plasmática) e a passagem do íon do meio extra para o intracelular (movimento indicado por uma seta que aponta para a parte inferior da figura, passando pelo centro do canal).

Além dessa classificação, temos a de receptor **colinérgico** e **adrenérgico**. Os receptores colinérgicos são aqueles que respondem à acetilcolina. Dentro desta categoria, podemos subdividi-los em receptores muscarínicos e receptores nicotínicos. Os receptores adrenérgicos, que são alvo das catecolaminas (epinefrina e norepinefrina), são subdivididos em receptores alfa e beta.

Estes dois tipos de receptores estão ligados ao sistema nervoso autônomo e para entendê-los melhor, vamos primeiramente discutir sobre este sistema. O sistema nervoso periférico é composto por nervos que saem da base do encéfalo (12 pares nervos cranianos) e seus ramos que inervam, principalmente, a cabeça; e nervos que saem da medula (31 pares nervos espinhais) com seus ramos e receptores sensoriais que inervam o resto do corpo. Resumindo, o sistema nervoso periférico é basicamente constituído de fibras que saem do SNC em direção às diferentes partes do corpo.

Estas **fibras nervosas** podem ser aferentes (transmitem as informações que vêm de estímulos sensoriais e viscerais ao sistema nervoso central) e eferentes, que transmitem as informações vindas do sistema nervoso central para controle das musculaturas esquelética, lisa e cardíaca, da secreção de glândulas e da função dos órgãos viscerais. A divisão eferente pode ser subdividida em sistema **nervoso somático** e sistema **nervoso autônomo**.

A diferença entre eles é que a parte somática inerva músculo esquelético, enquanto a parte autônoma inerva músculo cardíaco e liso, glândulas, neurônios do trato gastrointestinal e outros tecidos (CONSTANZO, 2012; BERNE; LEVY, 2009).

O sistema nervoso somático é responsável pela coordenação dos músculos esqueléticos e isso é feito pelos neurônios motores somáticos provenientes da medula espinhal. Esses neurônios motores somáticos são divididos em alfa e gama. Os neurônios motores alfa inervam as fibras musculares gerando a força do músculo e o conjunto formado pelos neurônios motores e as fibras relacionadas são chamadas de unidade motora.

Esses neurônios motores somáticos são divididos em alfa e gama

Já os **neurônios motores gama** inervam fibras musculares e respondem sobre o comprimento do músculo (SILVERTHORN, 2017). O sistema nervoso autônomo é controlado pelo hipotálamo e como já foi abordado, ele engloba o **simpático** e o **parassimpático**.

VOCÊ SABE RESPONDER?

E qual a diferença entre esse sistema e o somático?

Este sistema controla as funções ditas vegetativas inconscientes, por exemplo, o controle da pressão arterial e a produção hormonal. Por isso, deve haver uma integração deste sistema com as glândulas, e os músculos liso e cardíaco.

A via que rege este sistema é dita bissináptica, ou seja, existem dois tipos de neurônios (Figura 11):

- a) **neurônios pré-ganglionares:** neurônios com corpos celulares situados no SNC e que se conectam pelos axônios com neurônios que ficam nos gânglios de fora do sistema nervoso central.
- b) **neurônios pós-ganglionares:** neurônios com fibras eferentes que vão dos gânglios aos órgãos efetores.

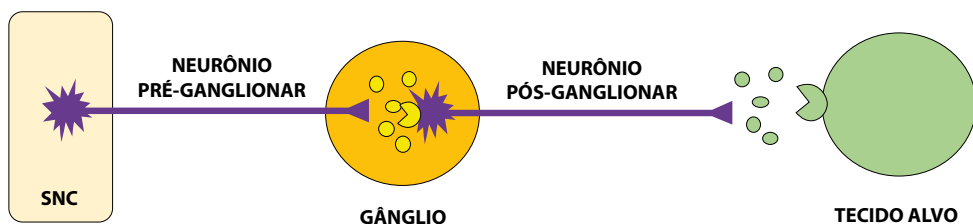


Figura 11 - Esquema das interações neurais pré e pós-ganglionares / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a imagem representa um esquema de interação entre neurônios pré e pós-ganglionares. À esquerda, temos um retângulo bege que representa o sistema nervoso central (SNC). Dele sai um neurônio pré-ganglionar, em que o corpo celular deste neurônio (estrutura estrelada roxa) está inserido no SNC. Deste corpo celular parte um axônio (linha grossa, longa e roxa, com dilatação terminal que representa o botão terminal). Este botão terminal está inserido no gânglio (círculo alaranjado). Ainda dentro deste gânglio, temos o corpo celular do neurônio seguinte (mesmo formato e coloração) com o receptor (círculo amarelo cortado em "V"). Entre o botão terminal e o corpo celular no gânglio, temos a fenda sináptica com os neurotransmissores entre eles (círculos pequenos verdes). Este neurônio pós-ganglionar se conecta ao tecido alvo (círculo verde), que possui seu receptor (círculo verde cortado em "V") para os neurotransmissores (círculos verdes pequenos).

Juntando a caracterização de fibras pré e pós-ganglionares com os sistemas simpático e parassimpático, temos que no **sistema simpático**, os corpos celulares pré-ganglionares estão localizados no corno lateral da medula espinal, bem próximos a ela, e a inervação se dá por fibras longas que vão desses gânglios aos órgãos efetores (músculo liso dos vasos sanguíneos, vísceras, pulmões, coração e glândulas) (Figura 12).

Já no **sistema parassimpático**, os corpos celulares pré-ganglionares estão localizados no tronco encefálico e na parte sacral da medula espinal (S2 e S3) (Figura 12). Os gânglios parassimpáticos estão localizados no interior dos órgãos efetores e as fibras pós-ganglionares possuem somente 1 a 2 mm de comprimento (CONSTANZO, 2012).

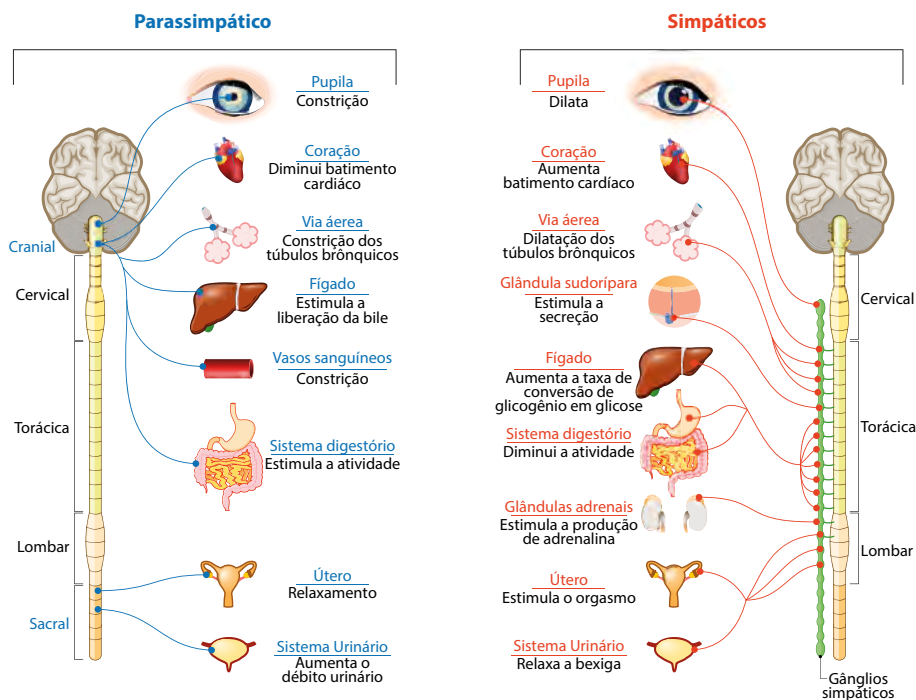


Figura 12 - Sistema nervoso simpático e parassimpático e suas vias de atuação / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a figura representa dois esquemas que mostram os sistemas nervoso simpático e parassimpático. À esquerda, temos a representação do sistema nervoso parassimpático e os órgãos sob os quais atua. Temos a representação de um cérebro (estrutura globosa em cinza) de onde parte a medula espinhal (retângulo longo e estreito amarelo), dividida em porção cranial (porção do retângulo que sai do encéfalo), seguido da porção cervical (porção do retângulo contínua à porção cranial), porção torácica (porção do retângulo contínuo à porção cervical), lombar (porção do retângulo contínua à porção torácica) e sacral (porção do retângulo contínua à porção lombar). Saindo da porção cranial, os neurônios (linhas curvas azuis) se conectam às pupilas dos olhos, fazendo constrição; coração, diminuindo os batimentos; vias aéreas, fazendo constrição das vias; fígado, estimulando a liberação de bile; vasos sanguíneos, fazendo constrição dos vasos; e sistema digestório, estimulando o peristaltismo. Saindo da porção sacral os neurônios se conectam ao útero, estimulando o intumescimento e secreções, e sistema urinário, contraindo a bexiga. À direita, temos a representação do sistema nervoso simpático e os órgãos sob os quais atua. Temos a representação de um cérebro (estrutura globosa em cinza) de onde parte a medula espinhal (retângulo longo e estreito amarelo), dividida em porção cervical (porção do retângulo contínua à porção cranial), seguido da porção torácica (porção do retângulo contínuo à porção cervical) e lombar (porção do retângulo contínua à porção torácica). Saindo da porção cervical, os neurônios (linhas curvas vermelhas) se conectam às pupilas dos olhos, promovendo a dilatação das pupilas. Da porção torácica os neurônios se conectam com o coração, aumentando os batimentos; vias aéreas, fazendo relaxamento das vias; glândulas sudoríparas, estimulando sua secreção; fígado, estimulando a produção e liberação de glicose; vasos sanguíneos, modulando o tônus e sistema digestório diminuindo o peristaltismo. Saindo da porção lombar, os neurônios se conectam à glândula suprarrenal, estimulando a secreção de adrenalina; útero, estimulando a contração da musculatura lisa; e sistema urinário, relaxando a bexiga.

Ainda pensando nas diferenças entre o **sistema simpático** e o **parassimpático** e relacionando isso com as **fibras pré-ganglionares**, **pós-ganglionares** e os neurotransmissores, é sabido que os neurotransmissores são diferentes para estes dois sistemas, assim como o comprimento destas fibras entre o órgão efector, gânglio e SNC também são diferentes.

A **acetilcolina** é comum aos neurônios pré-ganglionares dos sistemas simpático e parassimpático, porém só está presente nos neurônios pós-ganglionares do parassimpático (SILVERTHORN, 2017). Nos neurônios pós-ganglionares do simpático, o neurotransmissor é a noradrenalina (Figura 13).

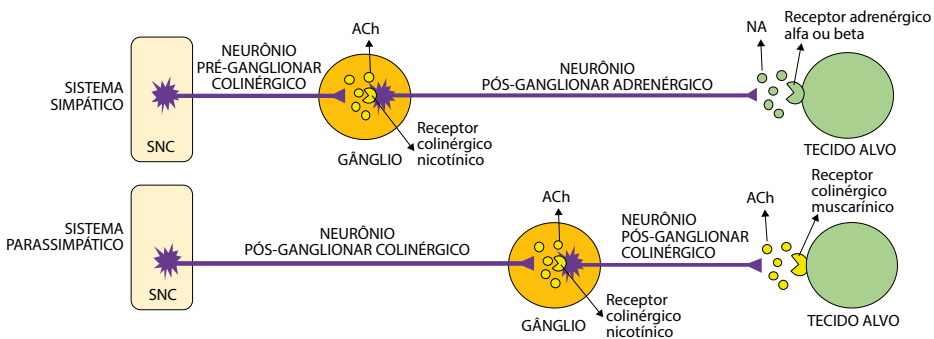


Figura 13 - Representação da inervação simpática e parassimpática / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: acima temos a representação esquemática do sistema simpático. O retângulo rosa representa o sistema nervoso central (SNC). Dele sai um neurônio pré-ganglionar colinérgico, em que o corpo celular deste neurônio (estrutura estrelada roxa) está inserido no SNC. Deste corpo celular parte um axônio curto (linha roxa com dilatação terminal que representa o botão terminal). Este botão terminal está inserido no gânglio (círculo alaranjado). Ainda dentro deste gânglio, temos o corpo celular do neurônio seguinte (mesmo formato e coloração) com receptor (círculo amarelo cortado em "V") colinérgico nicotínico. Entre o botão terminal e o corpo celular no gânglio, temos a fenda sináptica com os neurotransmissores de acetilcolina (ACh) entre eles (círculos pequenos amarelos). Este neurônio pós-ganglionar longo se conecta ao tecido alvo (círculo verde) por meio de neurotransmissores noradrenalina (círculos verdes pequenos), por meio dos receptores adrenérgicos alfa ou beta (círculo verde cortado em "V"). Abaixo temos a representação esquemática do sistema parassimpático. O retângulo rosa representa o sistema nervoso central (SNC). Dele sai um neurônio pré-ganglionar colinérgico, em que o corpo celular deste neurônio (estrutura estrelada roxa) está inserido no SNC. Deste corpo celular parte um axônio longo (linha roxa com dilatação terminal que representa o botão terminal). Este botão terminal está inserido no gânglio (círculo alaranjado). Ainda dentro deste gânglio, temos o corpo celular do neurônio seguinte (mesmo formato e coloração) com receptor (círculo amarelo cortado em "V") colinérgico nicotínico. Entre o botão terminal e o corpo celular no gânglio, temos a fenda sináptica com os neurotransmissores de acetilcolina (ACh) entre eles (círculos pequenos amarelos). Este neurônio pós-ganglionar curto se conecta ao tecido alvo (círculo verde) por meio de neurotransmissores acetilcolina (círculos amarelos pequenos), por meio dos receptores muscarínicos colinérgicos (círculo verde cortado em "V").

O que seria um neurônio colinérgico e adrenérgico, e o que seria um receptor muscarínico e nicotínico, que estão interligados por estes neurotransmissores relatados anteriormente?

Os termos colinérgico e adrenérgico já vimos que se referem ao tipo de neurotransmissor que está alocado na fenda, sendo o adrenérgico de adrenalina e noradrenalina e colinérgico que vem do termo colina, referência à acetilcolina. Já os receptores nicotínicos e muscarínicos referem-se à sua estruturação química.

O **receptor nicotínico** é ionotrópico de acetilcolina e possui afinidade com a nicotina, por isso recebeu este nome. Este tipo de receptor está presente nas placas terminais neuromusculares esqueléticos e membrana dos neurônios, sendo um receptor responsável pela propagação do estímulo em circuitos nervosos que possuem a acetilcolina como neurotransmissor.

Já o **receptor muscarínico** é um receptor metabotrópico de acetilcolina que faz parte da superfamília de receptores chamados de acoplados à proteína G. Este receptor possui afinidade com a muscarina e por isso leva este nome. Os **receptores muscarínicos** são proteínas complexas em que quando a acetilcolina se liga a ele, temos uma transdução do sinal que provocará os efeitos de segundo mensageiros como vimos quando estudamos os receptores metabotrópicos (CONSTANZO, 2012).

Existem cinco tipos de receptores muscarínicos:

RECEPTOR M1

Estimulatório, presente no estômago, por exemplo.

RECEPTOR M2

Inibitório, presente no coração e músculo liso gastrointestinal, por exemplo.

RECEPTOR M3

Estimulatório, presente nos vasos e músculos lisos, por exemplo.

RECEPTOR M4

Inibitório, presente no SNC, por exemplo.

RECEPTOR M5

Estimulatório, presente no SNC, por exemplo.

Vamos relacionar o vício em nicotina com os receptores nicotínicos? Segundo Widmaier (2017), os receptores nicotínicos nas terminações pré-sinápticas nas vias do cérebro explicam o vício de substâncias à base de tabaco.

**APROFUNDANDO**

A nicotina tem tendência a se ligar aos receptores colinérgicos nicotínicos e essa ligação favorece alterações conformacionais e abertura de canais, promovendo o influxo de sódio e cálcio. Isso leva ao aumento de neurotransmissores (PLANETA; CRUZ, 2005), relacionados ao prazer, como a dopamina por exemplo.

Diante disso, podemos entender que a divisão simpática está mais associada às respostas de estresse, do tipo fuga-ou-luta. Já o **parassimpático** está relacionado às funções relativas ao crescimento, digestão e armazenamento energético, entre outros.

Embora muitos acreditem serem respostas antagonistas, é preciso que fique claro que isso nem sempre acontece. Ou seja, nem sempre um sistema estimula e outro inibe, muitas vezes, suas ações estão relacionadas para que uma função possa ser efetivada (CONSTANZO, 2012) e, como exemplo, temos o processo da ereção masculina que depende da integração dos dois sistemas para promoção deste estímulo.

é preciso que fique claro que isso nem sempre acontece

Veja na figura 4, a relação entre os sistemas parassimpático e simpático e seus órgãos e estruturas de atuação. Por fim, vamos finalizar com os sistemas sensoriais.

O **sistema sensorial** ou **aferente** é aquele que traz a informação para o sistema nervoso central a partir de eventos ocorridos nos receptores sensoriais visuais, auditivos, táteis, entre outros. Este sistema recebe informações por meio de receptores especializados e as transmite centralmente por uma série de neurônios e transmissões sinápticas do sistema nervoso central.

ZOOM NO CONHECIMENTO

As funções deste sistema são a de percepção sensorial, manutenção do estado consciente, o controle dos movimentos somáticos e a regulação dos órgãos viscerais internos. Ou seja, trata-se de um conjunto de estruturas e processos de captação e interpretação dos estímulos, do meio externo ou interno de um organismo (GUYTON; HALL, 2011).

Entre as várias modalidades do sistema sensorial que possibilitam a percepção consciente de um estímulo, temos por exemplo a sensibilidade visual ou auditiva, dolorosa, entre outras. Em outras modalidades, a informação sensorial é recebida e processada sem que tenhamos consciência, por exemplo, a osmolaridade do plasma ou pressão de oxigênio. Para integrar esse sistema sensorial, temos 3 fatores a serem levados em consideração (GUYTON; HALL, 2011):

RECEPTORES SENSORIAIS

Proteínas que recebem a informação, integrando os estímulos sensoriais ao sistema nervoso.

VIAS OU CIRCUITOS SENSORIAIS

Vias que transmitem e iniciam o processamento dessa informação recebida pelo receptor.

CENTROS SUPERIORES DE INTEGRAÇÃO

Centros responsáveis pela construção perceptiva.

Falando um pouco dos receptores que atuam neste sistema, podemos dividi-los em quatro grandes grupos, que ainda podem ser subdivididos, com base no tipo de estímulo ao qual estão vinculados (Quadro 3).

TIPO DE RECEPTOR	EXEMPLOS DE ESTÍMULOS
QUIMIORRECEPTOR	Oxigênio pH Glicose
MECANORRECEPTOR	Pressão (barorreceptores), estiramento celular (osmorreceptores), vibração, aceleração, som
FOTORRECEPTOR	Fótons de luz
TERMORRECEPTOR	Graus variados de calor

Quadro 3 - Tipos de receptores e respectivos estímulos / Fonte: a Autora

Logo, fica claro que existem receptores diferentes para cada tipo de sensação, e cada receptor é específico para uma forma de energia e determinam a natureza dos estímulos. A especificidade de um receptor para um determinado tipo de estímulo encontra-se basicamente nos mecanismos moleculares envolvidos no processo de transdução (GUYTON; HALL, 2012).

VOCÊ SABE RESPONDER?

Mas e quanto pode durar o estímulo?

Essa duração está relacionada diretamente à duração do potencial de ação, ou seja, quanto mais persiste o estímulo, mais séries de potenciais de ação serão geradas nos **neurônios sensitivos**. Logo, podemos então dividir os receptores em tônicos e fásicos.

Os receptores tônicos se adaptam lentamente ao estímulo e continuam a transmitir sinais para o **SNC** durante todo o tempo em que o estímulo persiste, por exemplo, os barorreceptores e os nociceptores. Já os receptores fásicos se adaptam rapidamente ao estímulo, ou seja, se o estímulo permanece constante eles cessam a sua resposta (ex: olfatórios, alguns táteis) [(GUYTON; HALL, 2012)].

Diante disso, apresento a você a ação e estímulo dos receptores:

MECANORRECEPTORES

Detectam a compressão mecânica ou estiramento do receptor ou dos tecidos adjacentes ao receptor (sensibilidade de epiderme, audição, equilíbrio, pressão arterial).

TERMORRECEPTORES

Detectam alterações de temperatura, alguns receptores detectam frio, outro calor (frio e calor).

NOCICEPTORES

Detectam danos que ocorrem nos tecidos, sejam danos físicos ou químicos.

ELETROMAGNÉTICOS

Detectam a luz que incide na retina dos olhos (visão).

QUIMIORRECEPTORES

Detectam gosto na boca, o cheiro no nariz, o nível de oxigênio no sangue arterial, osmolaridade dos líquidos corpóreos, concentração de dióxido de carbono e talvez outros fatores que compõem a química do corpo (paladar, olfato, osmolaridade, oxigênio e gás carbônico, glicose).

Vamos então resumir o passo a passo das vias sensoriais?

1. Cada receptor é mais sensível a um tipo particular de estímulo;
2. Um estímulo acima do limiar desencadeia potenciais de ação em um neurônio sensorial que se projeta ao SNC;
3. A intensidade e duração do estímulo são codificadas pelo padrão de potenciais de ação que chegam ao SNC;
4. A localização e a modalidade do estímulo são codificadas de acordo com os receptores que são ativados pelo tempo de ativação;
5. Cada via sensorial projeta-se em uma região específica do córtex cerebral dedicada a um campo receptivo particular.

O cérebro pode então determinar a origem de cada sinal de entrada.

Vamos abordar brevemente sobre a relação entre **sistema nervoso** e **sistema cardiovascular**. Podemos começar discutindo o motivo do coração ter oscilações de batimentos, por exemplo. Isso se deve ao ritmo cardíaco, que é controlado pelo **sistema nervoso simpático e parassimpático**.

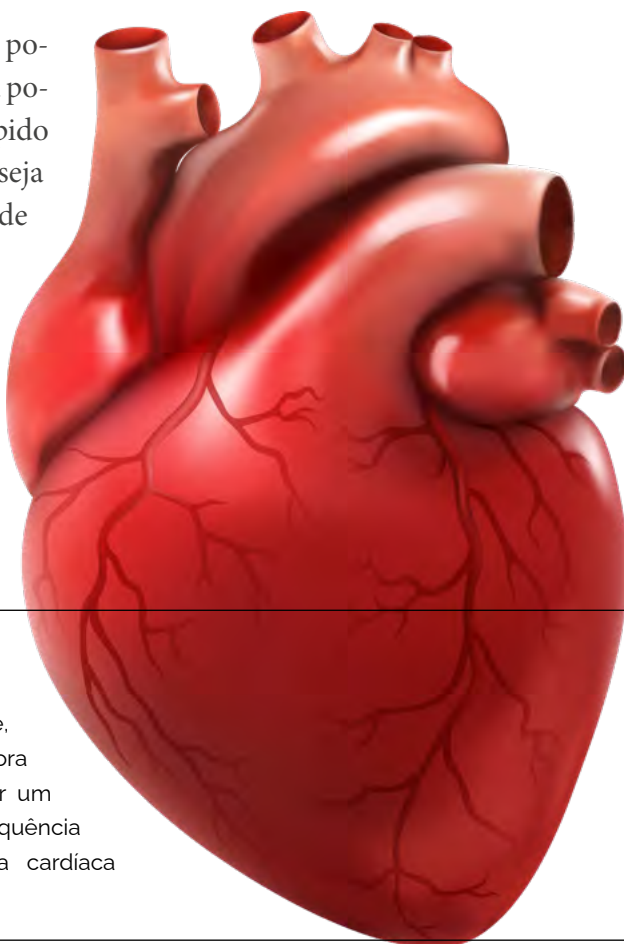


ZOOM NO CONHECIMENTO

O sistema nervoso atua sobre células marca-passo, localizadas no nódulo sinoatrial, entre as artérias e os átrios. Estas células conseguem se despolarizar sozinhas, sem que haja a necessidade da chegada de um potencial de ação. Nessas células a permeabilidade ao potássio é reduzida enquanto há aumento na permeabilidade ao sódio.

Com uma entrada maior de sódio e uma saída mais lenta de potássio a célula atinge seu limiar de despolarização e assim consegue gerar o impulso. O sistema **nervoso simpático** estimula as células, permitindo que os processos fisiológicos sejam mais rápidos. Por exemplo, durante um exercício físico, através da noradrenalina, o simpático torna a membrana da célula marca-passo mais permeável ao potássio.

Com a saída mais rápida de potássio, a célula retorna ao seu potencial de repouso mais rápido também, e isso permite que seja gerado um novo potencial de ação. Este evento acelera os batimentos cardíacos. Já o sistema nervoso parasimpático, por meio da acetilcolina, reduz ainda mais a permeabilidade da membrana da célula marca-passo ao potássio.



Isso gera uma maior lentidão no retorno ao seu potencial de repouso e, consequentemente, demora mais tempo a desencadear um novo potencial, como consequência há redução da frequência cardíaca (SILVERTHORN, 2017).



PENSANDO JUNTOS

Você sabia que uma pessoa com doença de Alzheimer apresenta falhas na síntese e manutenção da bainha de mielina de porções específicas do SNC, o que está diretamente relacionado ao quadro clínico apresentado? Trata-se de uma neuropatologia que afeta muitos idosos e cerca de 60 a 70% dos casos de demência nos indivíduos com mais de 65 anos é atribuído a essa doença.

Apesar de ainda não estar totalmente comprovado, acredita-se haver um componente genético para esta patologia, além de uma vertente hereditária, já que muitas famílias apresentam diversos membros acometidos pela mesma característica neurofisiológica.

NOVOS DESAFIOS

Você pôde entender como o sistema nervoso está organizado, quais as implicações anatômicas e fisiológicas de cada sistema em particular, e como eles estão interligados. Além disso, você pôde aprender como uma informação é passada pelo neurônio e como ela é transmitida para outra célula, quais receptores e demais componentes atuantes.

Esse conhecimento é extremamente necessário, porque como você pôde ver no início deste tema de aprendizado, o médico só pode receitar uma medicação específica baseado nesses estudos fisiológicos e ainda assim ocorreram reações adversas. Estas reações adversas podem ser explicadas justamente por essa interação entre as porções do sistema nervoso.

Você, enquanto profissional da saúde, pode, a partir de todo esse conhecimento, auxiliar, por exemplo, na formulação de uma medicação mais adequada, na solicitação de um exame para o conhecimento desses efeitos adversos e suas consequências e até mesmo auxiliar com um tratamento nutricional mais adequado nesses e em outras situações que abrangem este sistema.

VAMOS PRATICAR

1. De acordo com a estruturação do sistema nervoso central, podemos destacar o encéfalo, a medula espinal e do sistema nervoso periférico, gânglios e nervos. A respeito disso, assinale a assertiva a seguir:
 - a) A substância cinzenta do encéfalo caracteriza-se por ser preenchida de axônios neuronais e células da glia.
 - b) Na substância branca do encéfalo, podemos observar a presença de corpos celulares neuronais próximos às células de Schwann, já que estas têm como responsabilidade a formação de bainha de mielina.
 - c) Gânglios e nervos são estruturas encontradas no sistema nervoso periférico. Enquanto o primeiro caracteriza-se por associações esféricas de corpos celulares neuronais mais células satélite, os nervos são projeções axonais mais células de Schwann.
 - d) Os neurônios caracterizam-se por apresentarem corpo celular, dendritos e axônio. Os dendritos são prolongamentos únicos eferentes que se projetam do corpo celular.
 - e) O axônio é um prolongamento aferente ramificado, delgado e longo, com dilatações na porção dos dendritos, chamadas de botões sinápticos.

2. Sintomas como boca seca, coração disparado, suor excessivo e taquicardia são respostas provenientes do sistema nervoso. Estas reações são características de um estado emocional alterado, e são controladas sob a ação do(s):
 - a) Sistema nervoso autônomo.
 - b) Sistema nervoso somático.
 - c) Sistema nervoso central.
 - d) Nervos do cerebelo.
 - e) Centro nervoso medular.

3. Neurotransmissores são agentes facilitadores das sinapses entre neurônios ou entre o neurônio e células efectoras. Sobre eles assinale a alternativa correta:
 - a) Os neurotransmissores são substâncias químicas que atuam na transmissão do impulso nervoso por sinapse elétrica.
 - b) Os neurotransmissores são encontrados no botão terminal axonal, armazenados em geral em vesículas sinápticas.
 - c) Os neurotransmissores irão se ligar na membrana da célula vizinha, chamada de membrana pré-sináptica, pelas junções comunicantes.
 - d) Os neurotransmissores estão disponíveis para a utilização pelos neurônios sem a necessidade de interação com receptor.
 - e) Os neurotransmissores uma vez utilizados não podem ser reaproveitados pelo neurônio sendo ativamente descartados.

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B. *et al.* **Fundamentos da Biologia Celular**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

BATISTA, F. R. *et al.* Suplementação de vitamina D por longo período demonstra efeito protetor contra a recidiva da Esclerose Múltipla: Revisão sistemática. **Rev Neurocienc.**, v. 29, n.1, p. 1-20, 2021.

BERNE, R.M.; LEVY, M.N. **Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

CONSTANZO, L.S. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

DORIGUETO, R.S.; KASSE, C.A.; SILVA, R.C. Cinetose: Motion sickness. **Revista Equilibrio Corporal e Saúde**, n. 4, v. 1, p. 51-58, 2012.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

PLANETA, C. S.; CRUZ, F. C. Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. **Arch. Clin. Psychiatry**, São Paulo, v. 32, n. 5, out. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/MSgHGymvmGWNDdNCWMXM8bT/?lang=pt>. Acesso em: 14 abr. 2022.

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

TORTORA, G. J.; NIELSEN, M. T. **Princípios de Anatomia Humana**. 14. ed. [S. l.]: Grupo GEN, 2019.
WIDMAIER, E.P.; RAFF, H.; STRANG, K.T. **Fisiologia humana: os mecanismos das funções corporais**. 14. ed. [S. l.]: Editora Guanabara Koogan, 2017.

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

1. Opção C.

- a) A substância cinzenta do encéfalo caracteriza-se por ser preenchida de corpos celulares neuronais e células da glia.
- b) Na substância branca do encéfalo, podemos observar a presença de axônios neuronais próximos aos oligodendrócitos, já que estas têm como responsabilidade a formação de bainha de mielina.
- c) Gânglios e nervos são estruturas encontradas no sistema nervoso periférico. Enquanto o primeiro caracteriza-se por associações esféricas de corpos celulares neuronais mais células satélite, os nervos são projeções axonais mais células de Schwann. Esta divisão clássica implica na organização do sistema nervoso.
- d) Os neurônios caracterizam-se por apresentarem corpo celular, dendritos e axônio. Os dendritos são prolongamentos ramificados aferentes que se projetam do corpo celular.
- e) Já o axônio é um prolongamento eferente único, delgado e longo, com dilatações na porção dos telodendros, chamadas de botões sinápticos.

2. Opção A.

- a) Sistema nervoso autônomo. Estão envolvidos com os sistemas de luta e fuga que abrangem este tipo de sistema nervoso periférico.
- b) O sistema nervoso somático está relacionado à musculatura esquelética, por isso não apresenta estas reações.
- c) Sistema nervoso central formado de encéfalo e medula é responsável pela integração dos estímulos para então poder ser respondido pelo sistema autônomo.
- d) Nervos do cerebelo estão relacionados ao sistema nervoso central, não se enquadrando nestas reações observadas.
- e) Centro nervoso medular faz parte do sistema nervoso central não se enquadrando nestas reações observadas.

3. Opção B.

- a) Os neurotransmissores são substâncias químicas que atuam na transmissão do impulso nervoso por sinapse química.
- b) Os neurotransmissores são encontrados no botão terminal axonal, armazenados em geral em vesículas sinápticas.
- c) Os neurotransmissores irão se ligar na membrana da célula vizinha, chamada de membrana pós-sináptica, pela fenda sináptica.
- d) Os neurotransmissores estão disponíveis para a utilização pelos neurônios com a necessidade de interação com receptor.
- e) Os neurotransmissores uma vez utilizados podem ser reaproveitados pelos neurônios.



TEMA DE APRENDIZAGEM 3

FISIOLOGIA MUSCULAR

MINHAS METAS

- Aprender sobre a fisiologia do sistema muscular, estudando sobre a junção neuromuscular e a síntese de acetilcolina, principal componente para ativação deste sistema.
- Entender como são estruturadas as proteínas contráteis musculares e como se dá a contração muscular esquelética graças a esta morfologia proteica.
- Estudar sobre os dois outros tipos de musculatura e suas interações fisiológicas, como o músculo liso e suas relações estruturais, assim como o músculo cardíaco e a contração desta estrutura.

INICIE SUA JORNADA

Neste tema de aprendizado, você aprenderá sobre a fisiologia do sistema muscular, estudando sobre a junção neuromuscular e a síntese de acetilcolina, principal componente para ativação deste sistema. Também poderá entender como são estruturadas as proteínas contráteis musculares e como se dá a contração muscular esquelética graças a esta morfologia proteica. E por último, você estudará sobre os dois outros tipos de musculatura e suas interações fisiológicas, como o músculo liso e suas relações estruturais, assim como o músculo cardíaco e a contração desta estrutura.

DESENVOLVA SEU POTENCIAL

Você já deve ter enfrentado algumas das seguintes situações: ver alguém de que gosta e seu coração disparar sem que você queira, ou estar com dores fortes na barriga, ou mesmo precisar correr de repente e usar toda sua força para isso.

VOCÊ SABE RESPONDER?

Por que será que algumas dessas musculaturas conseguem exercer o movimento independente de sua vontade e outras você pode controlar conscientemente? Que tipo de transmissão ocorre em cada um desses músculos? Será que eles têm estruturas diferenciadas para isso?

Essas atividades relatadas anteriormente nada mais são do que **contrações musculares**. Claro que se pensarmos em termos de vitalidade, no caso do coração, por exemplo, não podemos controlar quando contrair, pois ele precisa ter movimentos rítmicos e **independentes** de sua vontade para exercer efetivamente sua ação. Já se pensarmos numa corrida ou o levantar de um braço, esses movimentos sim, podemos controlar quando desejarmos.

O corpo humano, na sua complexidade, criou para isso três tipos de musculaturas diferentes que podem exercer tais movimentos, cada um dentro de sua especificidade.

Ainda se pensarmos no **processo de contração**, estruturalmente essas musculaturas são diferentes e também os mecanismos que acionam a contração e a forma como esses processos fisiológicos ocorrem são específicos para cada tipo de músculo.



PENSANDO JUNTOS

Refleta sobre o seguinte caso clínico: paciente do sexo masculino, 5 anos de idade, demonstra quedas frequentes, dificuldades para subir escadas, correr e ao levantar-se do chão demonstra a presença do sinal de Gowers (paciente usa suas mãos para "escalar" seu próprio corpo e conseguir se levantar).

Após diversos exames, ficou claro que a criança apresentava Distrofia Muscular de Duchenne.

Como você poderia relacionar esses sinais com o processo de fisiologia do sistema muscular? Será que algum componente proteico está exacerbado ou em falta que possa ter descompensado o sistema muscular e causado tais sinais?

Além disso, tente relacionar essas estruturas e como elas poderiam estar alteradas e serem responsáveis por tal patologia. **A distrofia muscular de Duchenne** é uma patologia que afeta meninos numa proporção de um caso em 3.500. Trata-se de uma anomalia genética que tem relação direta com estruturas que compõem a musculatura.

Conhecer o comportamento destas estruturas nos permite entender o que pode estar alterado nesta patologia e assim inferir um melhor tratamento e qualidade de vida ao paciente. Esta é apenas uma das doenças musculares que podem acometer o ser humano. De forma mais abrangente, podemos verificar que várias outras anomalias musculares podem ocorrer, tanto como um sinal primário e direto de uma doença, como um efeito secundário de uma doença preexistente.

Entender como o sistema muscular está organizado permite que muitas destas doenças possam ser previamente diagnosticadas e tratadas e ainda que algumas delas não tenham cura, pode-se fazer um melhor direcionamento e suporte do indivíduo afetado.

FIBRAS MUSCULARES

Quando pensamos em **sistema muscular** é preciso ter em mente que este sistema é composto por 3 diferentes tipos de musculatura. A **estriada esquelética**, que fica unida aos ossos e permite movimentação voluntária; a **lisa**, inserida nas vísceras, permite o movimento involuntário dos órgãos; e por fim a **estriada cardíaca**, específica para o coração (Figura 1). Mesmo que compartilhem algumas características, como a contração por exemplo, diferem entre si em sua anatomia microscópica e fisiologia. As musculaturas são compostas por células chamadas de **fibras musculares**.

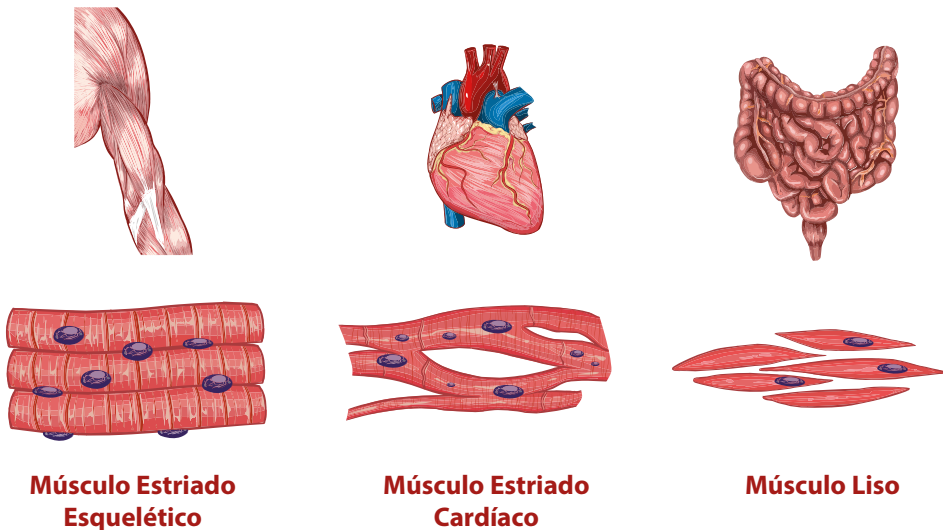


Figura 1- Tipos de músculos

Descrição da Imagem: a figura representa em sua parte superior e da esquerda para direita os três principais tipos de músculos do sistema muscular (estriado esquelético, estriado cardíaco e liso) enquanto que na parte inferior estão representadas as células que fazem parte desses tecidos respectivamente. À esquerda está representada a musculatura esquelética do braço, em que podemos observar que as fibras (bastões vermelhos) aparecem empilhadas, com núcleos (círculos azuis) inseridos na periferia destas fibras. No centro da figura, temos a representação esquemática da musculatura do coração, em que as fibras estão interconectadas e os núcleos estão centralizados nas fibras. À direita, temos a representação da musculatura lisa do intestino o, em que as fibras apresentam aspecto fusiforme, cada uma com seu núcleo único.

Quando se fala de fibra alguns conceitos e nômimas específicas são utilizadas. A **membrana plasmática** de uma fibra é chamada de sarcolema, o citoplasma é conhecido como sarcoplasma. No **sarcoplasma** há uma grande quantidade de glicogênio, o qual poderá ser usado como reserva energética de glicose.

Além disso, para que a contração ocorra e essas miofibrilas possam exercer seu papel, há no sarcoplasma uma grande quantidade de mitocôndrias para o fornecimento de energia na forma de ATP. Ainda, o retículo endoplasmático é chamado de retículo sarcoplasmático e apresenta uma estruturação um pouco diferente do presente em outras células.

Agora que você já conhece as características gerais dos três tipos de músculos, para facilitar seu entendimento trabalharemos os 3 tipos de musculatura de forma separada, sendo primeiramente discutida a fisiologia da musculatura estriada esquelética.

As fibras musculares esqueléticas são consideradas **sincícios**, pois vem da fusão de mais de 200 células conhecidas como mioblastos. Durante a formação do tecido muscular estriado esquelético, as células musculares primitivas, os mioblastos, cada um com um núcleo único, fundem seus citoplasmas formando um sincício multinucleado, composto de citoplasma único e inúmeros núcleos periféricos (Figura 2). Por esta razão, as fibras podem ter desde milímetros até chegar a um metro de comprimento.

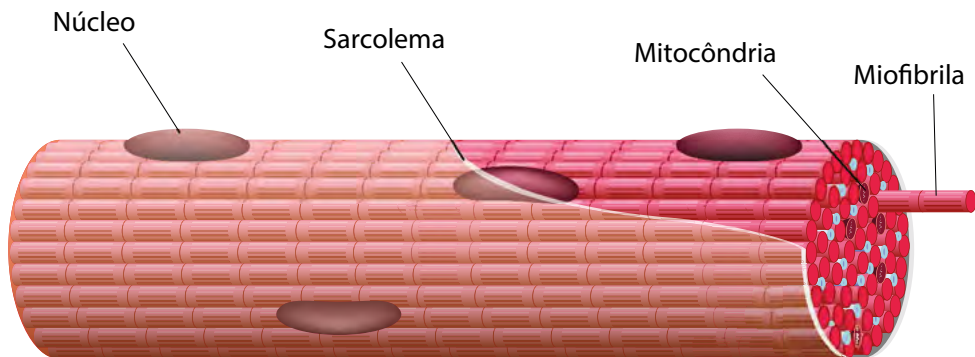


Figura 2- Fibra muscular estriada esquelética

Descrição da Imagem: a imagem mostra uma fibra muscular (tubo rosa), com estruturas importantes, como os núcleos (quatro estruturas ovaladas marrons aderidas na fibra), o sarcolema (camada envolvente por toda a fibra) e mitocôndrias (círculos vermelhos escuros na face frontal da fibra). Além disso, desta fibra parte um tubo interno que representa a miofibrila.

As fibras de cada músculo se organizam paralelamente umas às outras, e cada uma das fibras musculares fica envolvida por um tecido conjuntivo rico em fibras reticulares, chamado de endomísio. Estas fibras são posicionadas paralelamente, cada uma com seu endomísio, se agrupam, ficando envoltas por um tecido conjuntivo mais espesso, o perimísio, formando um feixe ou fascículo. E por fim, esses feixes se agrupam e ficam novamente envoltos por tecido conjuntivo, mas agora o epimísio, formando então o músculo (Figura 3) (CONSTANZO, 2012).

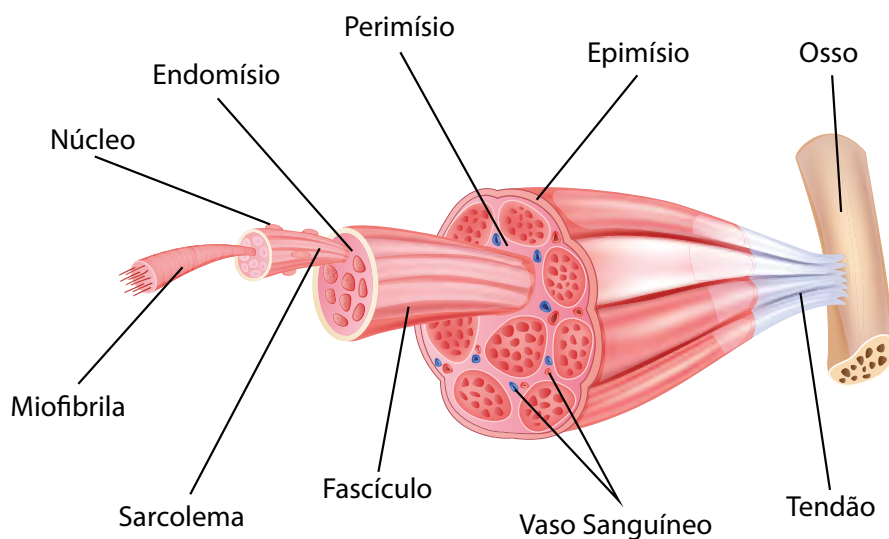


Figura 3 - Ilustrao da organizao muscular em fibra, fascículo e músculo e suas camadas envolvidas

Descrio da Imagem: temos a representao do osso (estrutura tubular amarelada). Inserido nesse osso, temos o músculo e este se conecta pelo tendo (faixa cinza conectada entra a parte globosa e arredondada do osso e o músculo). O músculo está apresentado como uma estrutura tubular, avermelhada (envolta por uma camada fina que representa o epimísio), com corte transversal que possibilita mostrar as estruturas que fazem parte desse tipo de músculo. Projetado do corte, para a esquerda, está demonstrado um dos fascículos vistos pelo corte. Envoltendo esses fascículos um contorno rosado representa o perimísio. Compondo o fascículo, temos círculos menores, e um deles, mais estreito, se projeta do fascículo projetado, as fibras musculares, cada uma envolto por uma camada de endomísio. Projetado dessa fibra muscular, temos um outro tubo ainda mais estreito que representa a miofibrila. Inseridos nos músculos temos ainda os vasos sangneos (círculos diminutos vermelhos e azuis).

Uma outra característica muito importante é que a **fibra esquelética  estriada**, e essas estriaes nada mais são que proteínas contráteis organizadas, contidas no citoplasma destas células em forma de filamentos (CONSTANZO, 2012). Na **microscopia óptica**, pode-se observar que esses filamentos organizados geram um padrão repetido de bandas claras e escuras alternadas, chamadas de sarcômeros.

Os **sarcômeros** são unidades funcionais básicas de uma miofibrila, que são elementos contráteis do músculo esquelético. Na **fibra muscular esquelética**, o retículo sarcoplasmático fica na periferia como uma espécie de rede de túbulos longitudinais conectados por túbulos transversais, os túbulos T (CONSTANZO, 2014). Nesse retículo há uma alta concentração de canais de cálcio que são essenciais para que a contração ocorra (Figura 4).

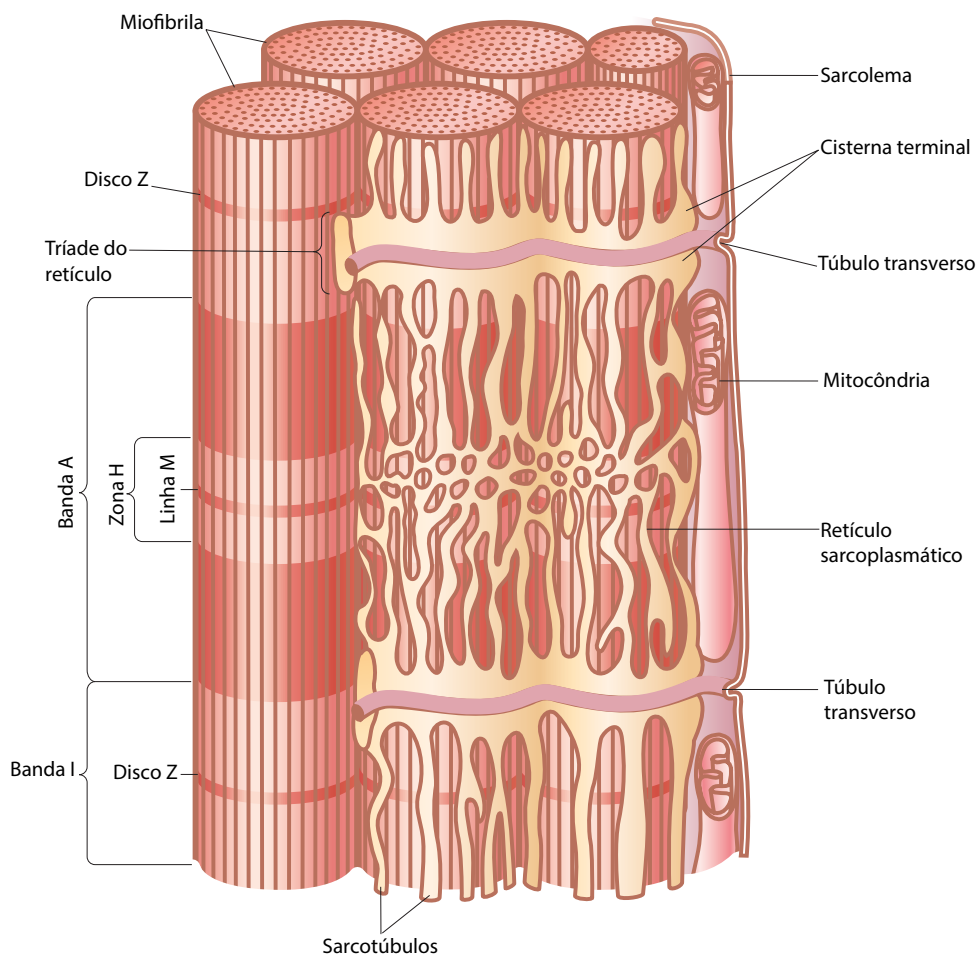


Figura 4 - Organização estrutural das fibras e seus componentes celulares

Descrição da Imagem: temos a representação esquemática de um músculo com 6 fibras dispostas verticalmente (6 tubos vermelhos verticais). Ao redor destas fibras, temos o retículo sarcoplasmático (rede de pequenos túbulos amarelos em volta das 6 fibras). Na periferia do retículo, mostradas à direita, ficam as mitocôndrias (estruturas globosas róseas).

Como mencionado anteriormente, as **miofibrilas** são nada mais que filamentos de proteínas contráteis. Estas proteínas estão morfologicamente classificadas como filamentos proteicos de espessura grossa e fina, chamados miofilamentos.

Os miofilamentos finos são a actina, a tropomiosina e a troponina.

ACTINA

A actina é composta de monômeros organizados em uma estrutura em dupla hélice longa, no qual a tropomiosina se enrola.

TROPOMIOSINA

A tropomiosina por sua vez é formada de dois filamentos finos entrelaçados e se prende no filamento de actina pelas troponinas.

TROPONINAS

As troponinas são um complexo de três porções, a troponina I (TnI), que permite a interação entre a actina e o filamento grosso de miosina; a troponina C (TnC), que serve de sítio de ligação ao cálcio e a troponina T (TnT), que se liga efetivamente à tropomiosina (Figura 5).

Já no **miofilamento** grosso a molécula fundamental é a miosina, dividida em dois filamentos, um pesado, que produz regiões globulares, também conhecidas como cabeças de miosina, que faz interações com a actina por meio do sítio da actina, e com ATP por meio do seu sítio; e o filamento leve, formado de cadeias de fibras contorcidas em forma de hélice, conhecidas como caudas de miosina (Figura 5) (GUYTON; HALL, 2011).

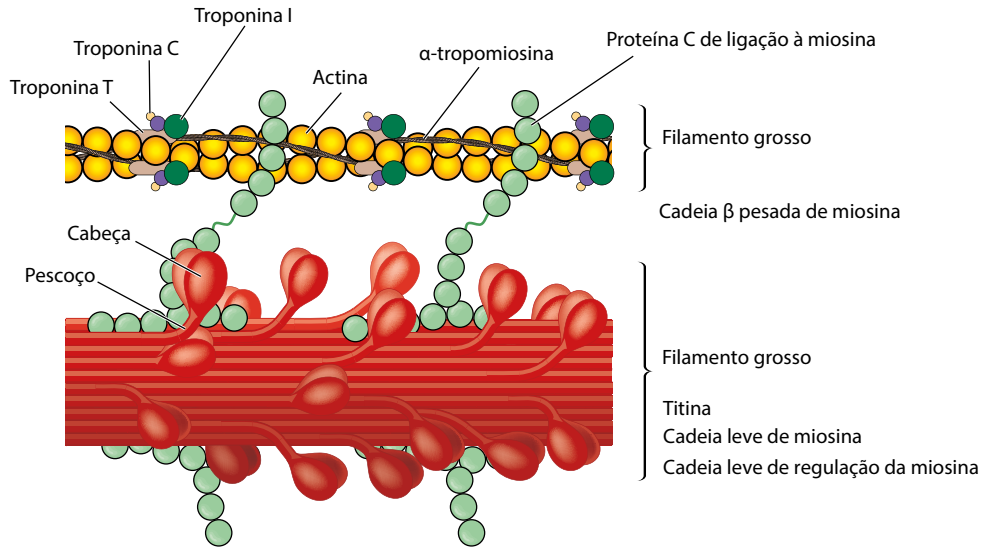


Figura 5 - Filamentos de actina e miosina, tropomiosina e complexo de troponina

Descrição da Imagem: a figura representa os filamentos finos e grossos do sarcômero. Acima, temos a representação do filamento fino, em que a actina é representada por círculos amarelos dispostos em duas fileiras entrelaçadas. Aderidas a estas fileiras temos a tropomiosina (fio preto enrolado no filamento de actina), e as troponinas colocadas em alguns pontos ao longo do filamento de actina. As troponinas são caracterizadas como 3 círculos coloridos, sendo um diminuto amarelo (troponina C), um círculo de tamanho médio (troponina T) e um círculo maior verde (troponina I). Círculos enfileirados verdes (miosina C) conectam o filamento fino no filamento grosso, este representado por um tubo vermelho (caudas de miosina) com cabeças livres (estruturas que se parecem com tacos de beisebol).

Cada filamento grosso está circundado por seis filamentos finos. Cada repetição do padrão é considerada um sarcômero, e uma unidade contrátil da miofibrila, composto pelos seguintes elementos: disco Z, banda I, banda A, zona H, linha M, titina (Figura 6) e nebulina (SILVERTHORN, 2017).

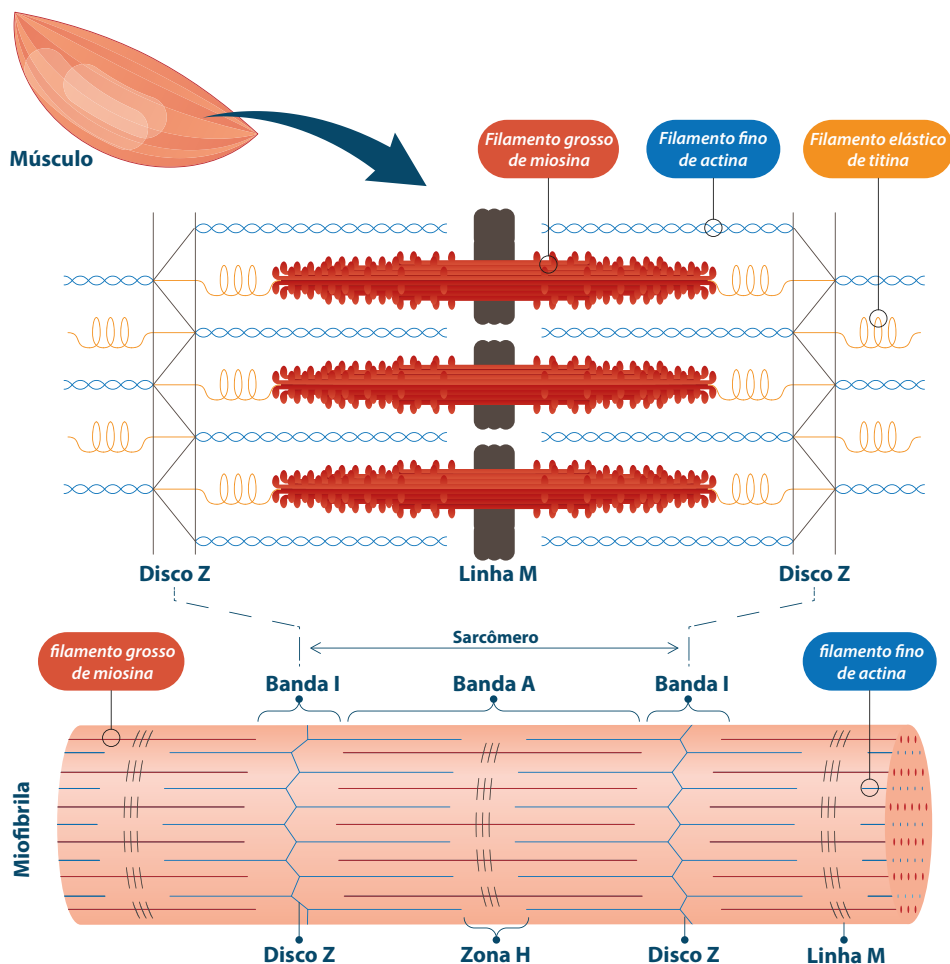


Figura 6 - Representação do sarcômero, unidade funcional de contração muscular

Descrição da Imagem: acima, temos uma imagem didática de um músculo (estrutura em forma de folha rosa), dela parte uma seta que amplia a estrutura funcional interna, o sarcômero, representado por uma sequência de linhas na horizontal, cortada por linhas nas extremidades, em sentido vertical. Apresenta-se nas duas extremidades dois pares de linhas verticais pretas (disco Z). Internamente a essas linhas verticais, temos quatro linhas horizontais em hélice azuis, que representam os filamentos de actina, interligados por tubos também horizontais vermelhos que representam os filamentos de miosina. Em associação aos discos Z, temos estruturas em hélice que são os filamentos elásticos de titina. Abaixo, temos a miofibrila (tubo rosa), com o sarcômero inserido nela, em que o disco Z se encontra inserido na banda I e os filamentos de actina e miosina, a banda A.

Um sarcômero é formado por dois discos Z com os filamentos que os interpõem. São estruturas proteicas em zigzague para a ancoragem dos filamentos finos. A banda I é a banda de coloração mais clara do sarcômero, sendo a região ocupada apenas pelos filamentos finos.

Um disco Z atravessa o centro de cada banda I, sendo que cada metade de uma banda I é pertencente a um sarcômero diferente. A banda A é a banda mais escura do sarcômero e engloba todo o filamento grosso, sendo que nas laterais da banda A os filamentos finos e grossos estão sobrepostos.

Já o centro da banda A é ocupado apenas pelo filamento grosso. Já a zona H é a região central e clara da banda A, ocupada apenas pelos **filamentos grossos**. E por fim a linha M é composta por proteínas que formam o sítio de ancoragem dos filamentos grossos, sendo equivalente ao disco Z para os filamentos finos.

Cada linha M divide uma banda A ao meio. O alinhamento adequado dos filamentos dentro de um sarcômero só é possível graças à titina e à nebulina. A titina é uma molécula elástica grande, com cerca de 25 mil aminoácidos, que se estende de um disco Z até a linha M vizinha. Ela apresenta duas funções: estabilizar a posição dos filamentos contráteis e fazer os músculos estriados retornarem ao seu comprimento de repouso. Esta molécula é auxiliada pela nebulina que acompanha os filamentos finos e se prende ao disco Z, auxiliando no alinhamento dos filamentos de actina (SILVERTHORN, 2017). A geração da contração muscular se deve à interação dos sarcômeros entre si, seguindo alguns passos. Primeiramente, devem ocorrer alguns eventos na chamada junção neuromuscular, que veremos, a seguir, convertendo o sinal químico (acetilcolina liberada no neurônio) em sinal elétrico na fibra.

Após isso, potenciais de ação musculares produzirão um sinal de cálcio que ativará a contração. E por fim, no nível molecular, o processo contração-relaxamento será promovido pelo deslizamento dos filamentos.



PENSANDO JUNTOS

Vamos então conhecer melhor esse processo? Os neurônios exercem um papel essencial na contração muscular, estimulando a **fibra muscular**.

O músculo esquelético é innervado por nervos motores ou eferentes do sistema nervoso periférico, que se originam da medula espinal, sendo que cada nervo pode innervar de três a mais de 150 fibras musculares. Essa interação entre neurônio e fibra muscular é conhecida como junção neuromuscular ou junção mioneural (GUYTON; HALL, 2011) (Figura 7). Para que ocorra essa interação,

os nervos se ramificam, com saída das terminações nervosas dos locais do axônio no qual não existe bainha de mielina e atingem o perimísio. Esses ramos, quando entram em contato com a superfície extracelular, se invaginam, formando uma estrutura chamada a placa motora. A placa motora é isolada do LEC por meio de uma ou mais células de Schwann (GUYTON; HALL, 2011).

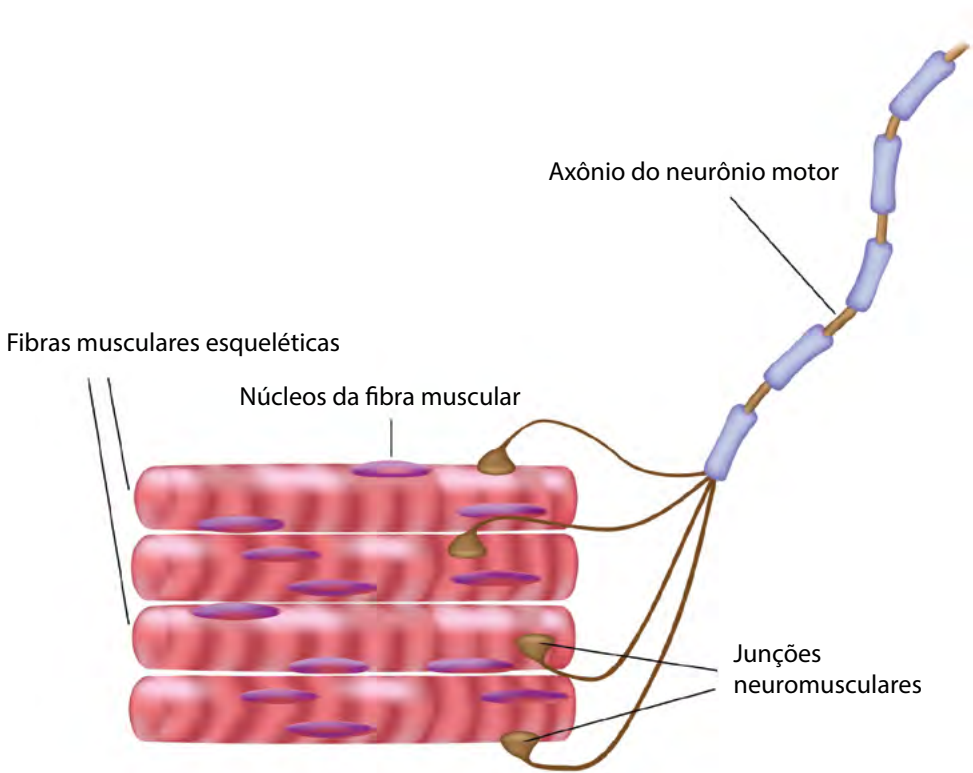


Figura 7 - Células do músculo estriado esquelético e neurônio motor em uma unidade motora

Descrição da Imagem: temos as fibras musculares (tubos vermelhos horizontais e paralelos entre si com núcleos - círculos pequenos roxos e aderidos perifericamente às fibras), innervadas pelo neurônio motor (filamento roxo com ramificações terminais que se ligam nas fibras, formando as junções neuromusculares).

VOCÊ SABE RESPONDER?

Já ouviu falar em botulismo?

Bom, o botulismo é uma doença neuromuscular grave causada pela ação de uma toxina produzida pelo *Clostridium botulinum*.

A toxina age nas vesículas sinápticas, impedindo a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, levando à paralisia da fibra muscular. A **inibição pré-sináptica** afeta tanto os receptores colinérgicos autônomos quanto os motores, e essa interrupção de neurotransmissão tem caráter irreversível, causando paralisia flácida dos nervos cranianos e da musculatura esquelética.

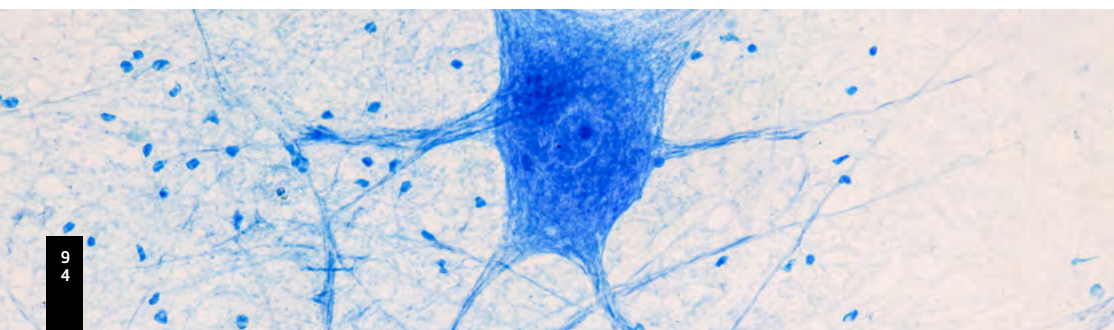
Quando o impulso vindo do neurônio motor alcança a junção neuromuscular, as vesículas pré-sinápticas liberam **acetilcolina** (Ach) na junção.

A **Ach** se liga aos receptores pós-sinápticos do sarcolema da fibra muscular e isso faz com que haja um influxo de sódio, despolarizando a célula, ou seja, desencadeando um potencial de ação muscular. Esse potencial se propaga pela membrana **sarcoplasmática** e também pelos **túbulos T** (elemento que conduz o potencial de ação para o interior da fibra muscular), promovendo uma alteração no receptor de DHP (receptor diidropiridina).

Isso causa a abertura dos canais de cálcio do retículo sarcoplasmático, promovendo a entrada de cálcio no sarcoplasma. O cálcio então se liga à troponina, permitindo a ligação entre actina e miosina, formando uma ponte cruzada. As cabeças da miosina além de possuir o sítio para o ATP, possui uma enzima ATPase que é responsável por decompor o ATP em difosfato de adenosina e um grupo fosfato (ADP+Pi).

Em resumo, esse mecanismo de **deslizamento dos filamentos** é possível pelos movimentos das pontes cruzadas, que movem os filamentos finos em direção ao centro do sarcômero (WIDMAIER *et al.*, 2017). Esse deslizamento ocorre em etapa que:

6. ocorre a hidrólise do ATP, que orienta a cabeça da miosina;
7. ocorre a fixação da ponte cruzada e a liberação do grupo fosfato;
8. ocorre o movimento de força, que libera o ADP (Figura 8), produzindo tensão no filamento fino e com isso o encurtamento do sarcômero (TOR-TORA; NIELSEN, 2019).



Para que esse ciclo se repita, precisa haver o rompimento das pontes cruzadas. A liberação da ponte cruzada ocorre após a ligação de uma nova molécula de ATP ao seu sítio na miosina.

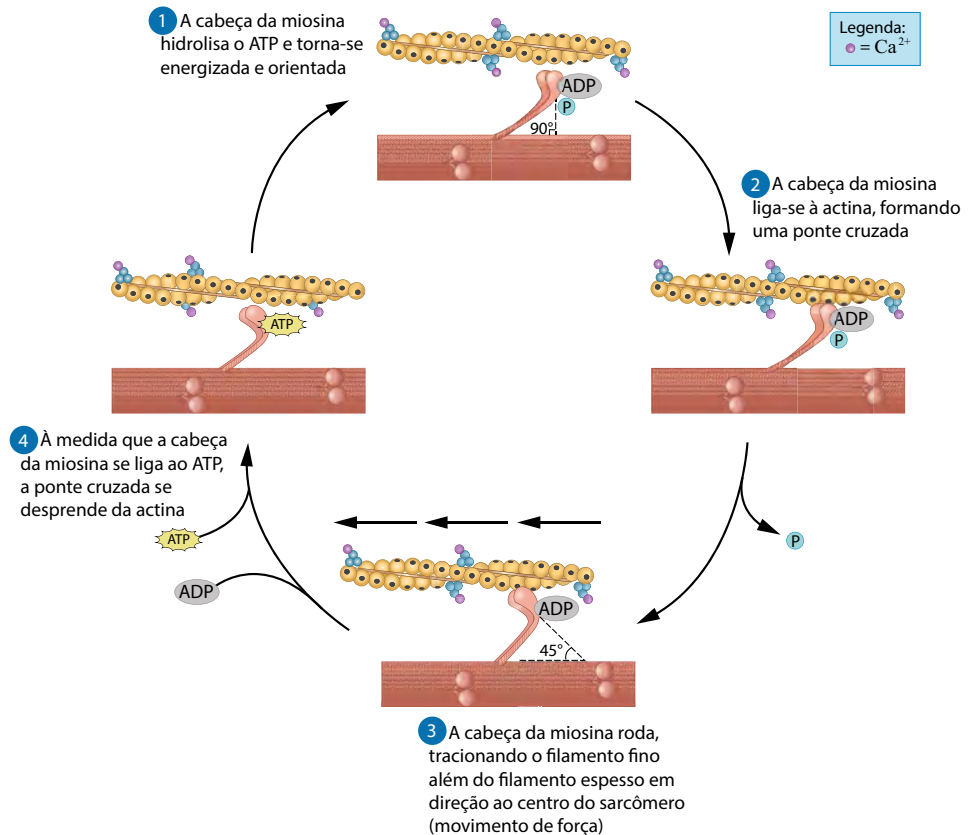


Figura 8 - Etapas do encurtamento do sarcômero / Fonte: Tortora e Nielsen (2019, p. 314).

Descrição da Imagem: a imagem destaca 4 etapas do processo de contração, em que o filamento de actina está representado por hélice de proteínas globulares amarelas com inserções de proteínas auxiliares troponina e tropomiosina, e o cálcio (círculo roxo). O filamento de miosina está representado por um tubo rosa de onde parte uma estrutura semelhante a um taco de golfe. A cabeça da miosina (estrutura de "taco de golfe" hidrolisa o ATP, formando ADP e Pi orientando em 90° a cabeça da miosina, ficando energizada e orientada (1). A cabeça de miosina consegue então se ligar à actina, fazendo uma ponte cruzada (2). Isso faz com que a cabeça da miosina rode, tracionando O filamento de actina para além do filamento de miosina, ou seja movimentando a actina para frente em direção ao centro do sarcômero (3). À medida que a cabeça da miosina se liga ao ATP, a ponte cruzada se desprende (4), liberando a actina e reiniciando o ciclo.

Nesse momento, o ATP não é clivado e, com isso, não atua como fonte de energia e sim como modulador da cabeça da miosina, de modo que enfraquece a sua ligação com a actina (WIDMAIER *et al.*, 2017). A clivagem do ATP sim, estabelece o início de um novo ciclo de ponte cruzada.

A ligação só é desfeita na presença de ATP, e como o ATP não está mais disponível após o óbito, actina e miosina II permanecem ligadas, resultando na condição de rigidez dos músculos.

**APROFUNDANDO**

Quando uma pessoa morre, alterações bioquímicas musculares ocorrem que levam ao que chamamos de rigidez cadavérica ou rigor mortis. Esse fenômeno ocorre de duas a quatro horas após a morte inicia-se um processo de perda de ATP, que é necessário para separar as pontes cruzadas e os filamentos de actina durante o processo de relaxamento. Isso faz com que os músculos permaneçam rígidos. Por ocasião do óbito, a concentração de cálcio no citosol aumenta, permitindo a ligação entre actina e miosina.

A contração termina com o bombeamento do cálcio de volta ao retículo por meio da bomba de cálcio. A redução do cálcio citosólico livre desfaz a ligação entre o cálcio e a troponina (SILVERTHORN, 2017). Quando as cabeças de miosina são liberadas, a tropomiosina volta a recobrir o sítio de ligação da miosina na actina e os elementos elásticos puxam de volta os filamentos para a posição de repouso, e a fibra muscular relaxa (Figura 9).

Se a contração muscular é resultado da liberação de Ca^{2+} armazenado no retículo sarcoplasmático, a contração termina e o relaxamento se inicia quando o Ca^{2+} é bombeado de volta ao retículo, por meio do transporte ativo – bomba de Ca^{2+} .

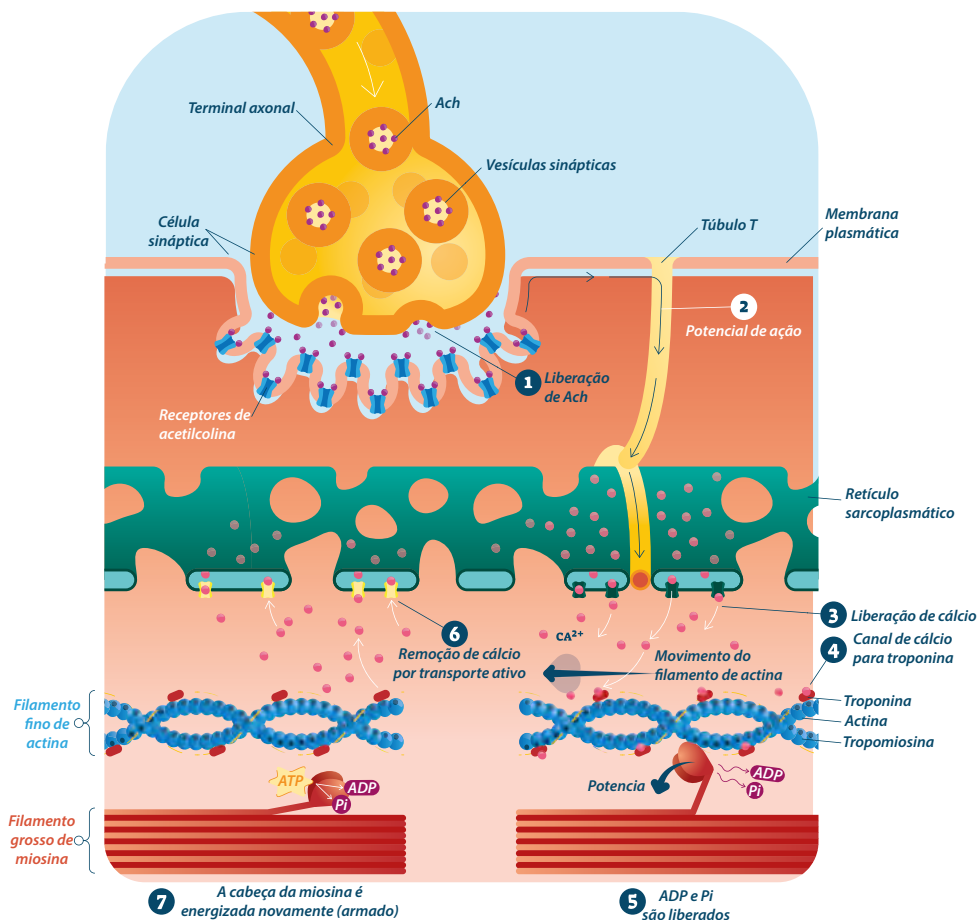


Figura 9 - Sinapse e contração muscular.

Descrição da Imagem: o neurônio motor (tubo amarelo com dilatação terminal) contém a placa motora (dilatação terminal) e em seu interior, vesículas sinápticas contendo acetilcolina (círculos amarelos com pontos vermelhos internamente). Nas extremidades dessa dilatação, as vesículas se fundem com a membrana desta placa liberando acetilcolina na fenda da junção neuromuscular. Esta fenda está representada pelo espaço entre o botão terminal do neurônio e o músculo (quadrado róseo). Na membrana do músculo, na porção em contato indireto com o botão terminal do neurônio, estão esquematizados os receptores de acetilcolina (retângulos pequenos azuis). Quando estes recebem a acetilcolina isso estimula os túbulos T (túbulos amarelos transversais ao músculo a gerar um potencial de ação (setas azuis que são encaminhadas ao retículo sarcoplasmático rede verde). Na membrana do retículo, temos canais de cálcio (retângulos verdes) que quando ligados aos íons cálcio (círculos diminutos rosas), liberamos e estes se ligam à troponina dos filamentos finos (troponina está representada por círculos vermelhos que se interpõe nos filamentos amarelos de tropomiosina e filamentos azuis de actina). Isso faz com que os filamentos de miosina, ao receber energia por meio da hidrólise do ATP, se liguem aos filamentos de actina movendo-o. O inverso ocorre no relaxamento, em que os cálcios são removidos por transporte ativo e encaminhados de volta ao retículo e isso faz com que haja a sobreposição da tropomiosina sobre a actina que bloqueia o sítio da miosina na actina.

**PLAY NO CONHECIMENTO**

Estudante, eis aqui uma oportunidade de ver uma simulação da contração muscular com a atuação de todos os elementos do sarcômero, inclusive.

Recursos de mídia disponível no conteúdo digital no ambiente virtual de aprendizagem

Esse processo complexo de contração permite então que os músculos esqueléticos sejam classificados de acordo com a velocidade de contração e resistência à fadiga.



As fibras oxidativas de contração lenta ou tipo 1 (Quadro 1) são pequenas, vermelhas e com muitas mitocôndrias. A contração se faz de forma espasmódica (única e breve) e lenta com grande resistência à fadiga. Portanto, a musculatura com este tipo de fibra é adaptada à contração lenta e prolongada, sendo encontrada nos músculos dos membros e espinha dorsal.

Podemos citar os músculos de atletas de alta resistência e corredores de maratonas, que fazem exercícios de longa duração. Já as fibras do tipo 2A ou fibras glicolíticas-oxidativas rápidas (Quadro 1) são fibras de tamanho médio, branca e com muitas mitocôndrias e glicogênio.

A contração é espasmódica, rápida e fadiga mais rapidamente. São representados por movimentos rápidos, em que a velocidade de contração e tensão é 3 a 5 vezes maior comparada às fibras lentas, exemplificados na musculatura de corredores de 400m e 800m ou nadadores de distâncias médias. E por fim, temos as fibras tipo 2X ou fibras glicolíticas rápidas (Quadro 1), compostas por fibras grandes de coloração rosada, com menor número de mitocôndrias, fazendo contração espasmódica rápida, propensa à fadiga.

A contração é espasmódica, rápida e fadiga mais rapidamente

Essa musculatura exerce a contração de movimentos finos e precisos, como os exercidos pelos **músculos extraoculares** e dos dedos, ou os músculos usados pelos corredores de curta distância e levantadores de peso (SILVERTHORN, 2017).

CARACTERÍSTICAS	OXIDATIVA LENTA MÚSCULO VERMELHO TIPO 1	OXIDATIVA- GLICOLÍTICA RÁPIDA MÚSCULO BRANCO TIPO 2A	GLICOLÍTICA RÁPIDA MÚSCULO BRANCO TIPO 2X
Locidade de tensão máxima	Mais lenta	Intermediária	Mais rápida
Diâmetro	Pequeno	Médio	Grande
Duração da contração	Mais longa	Curta	Curta
Atividade do cálcio do retículo	Moderada	Alta	Alta
Resistência	Resistente à fadiga	Resistente à fadiga	Pouco resistente à fadiga
Uso	Manutenção da postura	Locomoção	Movimentos finos e rápidos
Metabolismo	Oxidativo e aeróbico	Glicolítico	Glicolítico
Mitocôndrias	Numerosas	Moderada	Poucas
Cor	Vermelho- escuro	Vermelho	Claro

Quadro 1 - Descrição das características pertinentes às fibras oxidativa lenta, oxidativa glicolítica-rápida e glicolítica rápida / Fonte: a Autora.

A **musculatura estriada esquelética** possui capacidade de produzir níveis bem altos de força quando estimulada. No entanto, caso haja uma dificuldade de manter o rendimento durante o exercício físico moderado e prolongado isso gera a fadiga muscular.

A fadiga nada mais é que um mecanismo de proteção contra possíveis efeitos deletérios da integridade da fibra muscular esquelética. Acredita-se que a fadiga possa estar relacionada com a hipoglicemia, já que a glicose e a oxidação de carboidratos diminuam.

A **nutrição** é essencial na fadiga, com a reposição hidroeletrólítica, dos estoques de substratos energéticos e suprimento de compostos facilitadores de reações ergogênicas ou de remoção de metabólitos. A ingestão exógena de creatina tem se mostrado muito eficaz, assim como reposição das reservas de glicogênio pós atividade física.

É preciso ter em mente que mesmo quando você está em repouso seu músculo está sob tensão, o chamado **tônus muscular**. Esses tônus resultam da baixa frequência de impulsos nervosos vindos da medula espinal. Estes impulsos são controlados em parte por sinais transmitidos pelo cérebro para o motoneurônio anterior da medula espinal e, em parte, por sinais originados no fuso muscular do próprio músculo.

**APROFUNDANDO**

Outro ponto relevante a ser discutido é a fadiga muscular (contrações musculares fortes) especialmente em atletas. Foi verificado que a fadiga aumenta com a intensidade de depleção de glicogênio muscular. Isso se deve pela incapacidade contrátil e o processo metabólico das fibras musculares em continuar a manter a contração.

Um outro tipo de musculatura estriada é a musculatura cardíaca. As fibras podem ser chamadas de miócitos, apresentando núcleo central, uni ou binucleadas, com muitas mitocôndrias e com estriações transversais (Figura 10) (SILVERTHORN, 2017)

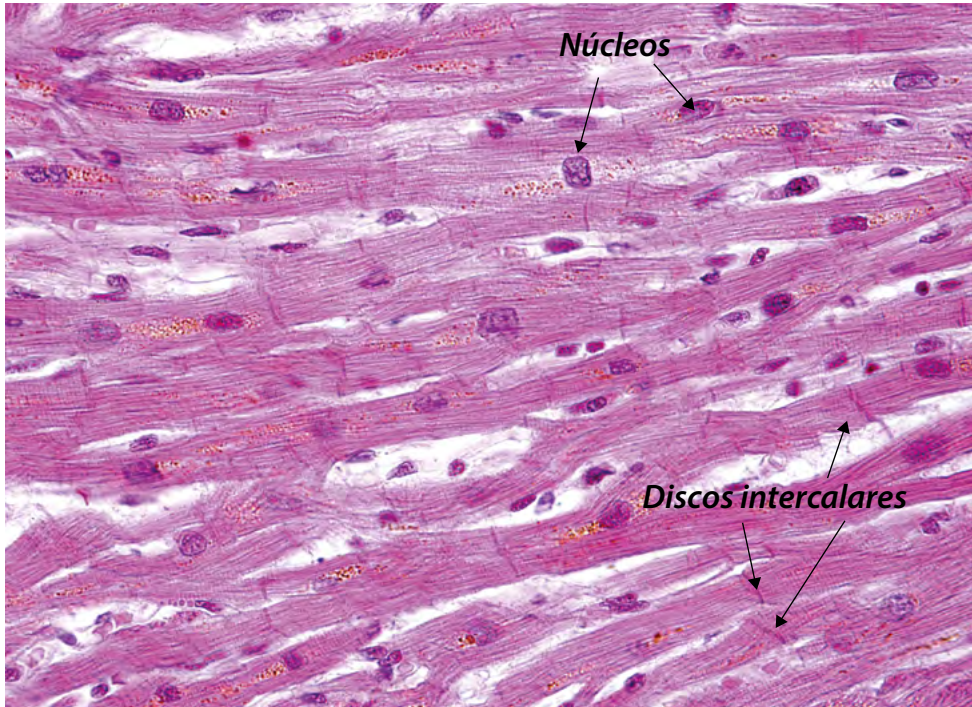


Figura 10 - Imagem histológica da musculatura cardíaca

Descrição de imagem: foto de um tecido muscular cardíaco em que as fibras estão representadas por faixas rosas interconectadas, com núcleos mais arroxeados ao longo destas fibras. Em alguns pontos destacam-se linhas transversais de cor roxa clara que são representações dos discos intercalares.

Estas células estão interconectadas formando tramas ou uma espécie de **treliça**. A contração exercida é involuntária, rápida e com muita força. Uma outra característica bem marcante é a presença dos chamados discos intercalares, os quais são pontos de fixação entre os miócitos vizinhos, compostos de (SILVERTHORN, 2017):

ZÔNULA DE ADESÃO

Ancoragem dos filamentos de actina ao sarcolema.

DESMOSSOMOS

União das fibras reforçando a zônula de adesão.

JUNÇÕES COMUNICANTES

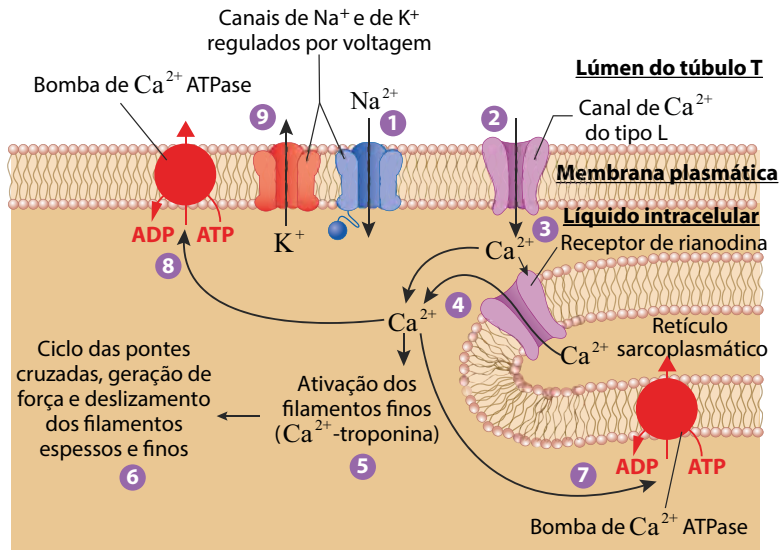
Continuidade iônica entre as fibras.

No músculo cardíaco, o potencial de ação que inicia a excitação-contração é originado espontaneamente nas células marca-passo do coração e se espalham para as células contráteis do miocárdio por meio das junções comunicantes.

O processo de **contração da musculatura cardíaca** se faz por meio da passagem de íons rapidamente entre as células, fazendo com que todas se contraíam praticamente ao mesmo tempo, atuando como sincício (SILVERTHORN, 2017). Embora a maior parte do Ca^{2+} , que inicia a contração do músculo cardíaco, seja proveniente do retículo sarcoplasmático, diferente do observado no músculo esquelético, nas células do músculo cardíaco o processo depende do movimento do Ca^{2+} extracelular para dentro do citosol (Figura 11).

A restauração da concentração citosólica de Ca^{2+} a seu valor de repouso original (extremamente baixo) leva ao fim da contração. Essa restauração ocorre por meio da ativação de bombas de Ca^{2+} ATPase ativas primárias no retículo sarcoplasmático e sarcolema e por contratransportadores de $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ no sarcolema (WIDMAIER *et al.*, 2017).

Quem modula a quantidade de Ca^{2+} liberada são os hormônios e também os neurotransmissores do sistema nervoso autônomo, fazendo com que exista uma variação na força de contração do músculo cardíaco. Quando um indivíduo está em repouso, por exemplo, a quantidade de Ca^{2+} que entra no citosol durante uma única contração espasmódica do músculo cardíaco, é apenas suficiente para expor cerca de 30% dos locais de fixação das pontes cruzadas sobre os filamentos finos (WIDMAIER *et al.*, 2017).



- 1 A membrana é despolarizada pela entrada de Ca^{2+} quando começa um potencial de ação.
- 2 A despolarização abre canais de Ca^{2+} do tipo L nos túbulos T.
- 3 Uma pequena quantidade de Ca^{2+} "desencadeante" entra no citosol, contribuindo para a depolarização da célula. Essa Ca^{2+} desencadeante liga-se aos canais de do receptor de rianodina na membrana do retículo sarcoplasmático e os abre.
- 4 O Ca^{2+} flui para dentro do citosol, elevando a concentração de Ca^{2+} .
- 5 A ligação do Ca^{2+} à troponina expõe os locais de ligação das pontes cruzadas nos filamentos finos.
- 6 O ciclo das pontes cruzadas produz geração de força e deslizamento dos filamentos espessos e finos.
- 7 As bombas de Ca^{2+} ATPase retornam o Ca^{2+} ao retículo sarcoplasmático.
- 8 As bombas de Ca^{2+} ATPase (e também os trocadores de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$; não mostrados) removem o Ca^{2+} da célula.
- 9 A membrana é repolarizada com a saída de K^+ no final do potencial de ação.

Figura 11 - Processo de excitação/contratura da musculatura cardíaca / Fonte: Widmaier *et al.* (2017, p. 302).

Descrição de imagem: a imagem ilustra o processo de excitação/contratura da musculatura cardíaca. Evidencia-se a célula cardíaca com a membrana cardíaca (bicamada lipoproteica (estruturas circulares alaranjadas com caudas amarelas) em que estão inseridas proteínas de transporte (da esquerda para a direita: vermelha - proteína de ATP; alaranjada: a proteína de potássio (K^+); azul: proteína de sódio (Na^+); roxa: proteína de cálcio (Ca^{2+})). (1) A membrana é despolarizada pela entrada de sódio quando começa um potencial de ação; (2) a despolarização abre canais de cálcio nos túbulos T. (3) uma pequena quantidade de cálcio entra no citoplasma, promovendo a despolarização da célula. Esse cálcio liga-se aos canais de cálcio do receptor rianodina na membrana do retículo sarcoplasmático e os abre. (4) O cálcio flui para dentro do citosol levando a concentração deste íon. (5) A ligação do cálcio à troponina expõe os locais de ligação das pontes cruzadas dos filamentos finos. (6) O ciclo das pontes cruzadas produz geração de força e deslizamento dos filamentos espessos e finos. (7) As bombas de cálcio ATPase retornam o cálcio do retículo sarcoplasmático. (8) As bombas de cálcio ATPase removem o cálcio da célula. (9) A membrana é repolarizada com a saída de potássio no final do potencial e ação.

Agora que você já estudou sobre a musculatura esquelética e cardíaca, vamos finalizar nosso estudo com a **musculatura lisa**. As fibras, que compõem essa musculatura, apresentam-se fusiforme com extremidades afiladas, núcleo central e sem estriações transversais (Figura 12).

Além disso, têm poucas mitocôndrias e podem ou não estar interconectadas por junções comunicantes. Sua contração é involuntária, lenta e de pouca força, ou seja, baixo gasto energético.

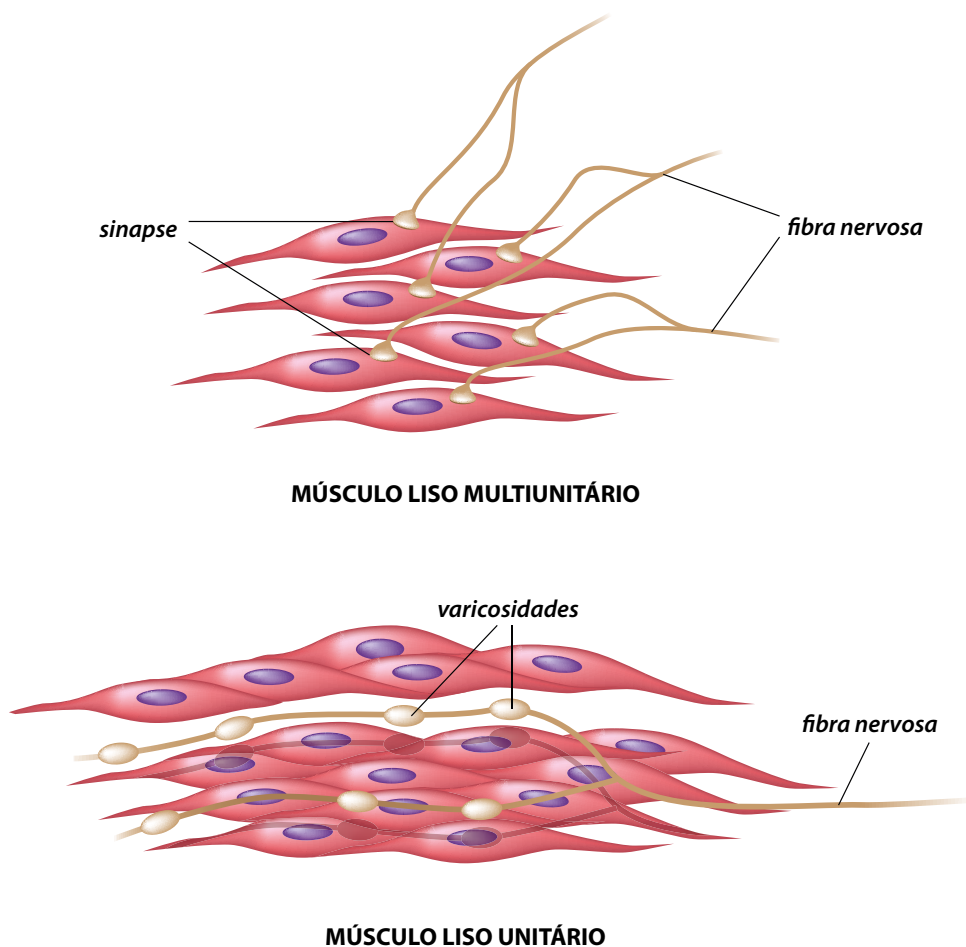


Figura 12 - Inervação do músculo liso multiunitário e unitário

Descrição de imagem: a imagem ilustra as células musculares multiunitárias (acima) e unitárias (abaixo). No multiunitário, temos as células em rosa com núcleos em roxo, conectadas aos neurônios fazendo sinapse. No músculo unitário, podemos ver que a fibra nervosa apresenta varicosidades, conectados a essa fibra.

Esse tipo de musculatura pode ser categorizado segundo sua localização e, nesse quesito, podemos dividi-lo em **músculo liso vascular**, nas paredes dos vasos; gastrointestinal, nas paredes do tubo digestivo; respiratório, nas vias aéreas; reprodutivo; e ocular.

Também podemos usar como parâmetro a contração, sendo que temos os lisos fásicos, que são os que sofrem ciclos de contração e relaxamento; e os lisos tônicos, que mantêm um certo nível de tônus, por exemplo, os esfíncteres. E por último, podemos categorizar segundo o modo de comunicação entre as células vizinhas (Figura 12), sendo que existem os lisos unitários, em que as células estão conectadas por junções comunicantes e se contraem como uma unidade única; e os multiunitários, que não estão ligados eletricamente e cada célula funciona de forma independente (GUYTON HALL, 2011).

Alguns pontos devem ser levados em consideração, quando falamos em músculo liso, e estas características estão listadas a seguir (GUYTON ; HALL, 2011):

1. em um mesmo órgão as camadas de músculo liso podem estar dispostas em várias direções;
2. a contração e relaxamento é bem mais lenta do que a encontrada nos músculos estriados esquelético e cardíaco;
3. utiliza menos energia para gerar e manter um certo grau de tensão;
4. pode manter as contrações por longos períodos sem fadigar;
5. os elementos contráteis não estão organizados em sarcômeros;
6. a contração pode ser iniciada por sinais elétricos e/ou químicos (angiotensina II, vasopressina e tromboxano A);
7. tem controle pelo sistema nervoso autônomo (diferente do esquelético que é controlado pela divisão motora somática);
8. não apresenta placas motoras, sendo que os receptores são encontrados por toda superfície celular, e o neurotransmissor é liberado pelas varicosidades do neurônio autonômico e se difunde pela superfície celular até achar um receptor;
9. o cálcio necessário para a contração vem do retículo sarcoplasmático, mas também do líquido extracelular e inicia uma cascata que termina com a fosforilação da miosina, sendo que não há troponina na musculatura lisa.

Uma outra característica a ser levada em consideração é que as células lisas apresentam retículo sarcoplasmático sem a presença dos túbulos T. No entanto, possuem alguns componentes especiais, como os corpos densos e as cavéolas.

Os **corpos densos** apoiam os miofilamentos contráteis em rede no citoplasma e na membrana plasmática. Já as **cavéolas** são depressões no sarcolema, responsáveis pelo transporte (por pinocitose) do cálcio necessários à contração (Figura 13) [(SILVERTHORN, 2017)].

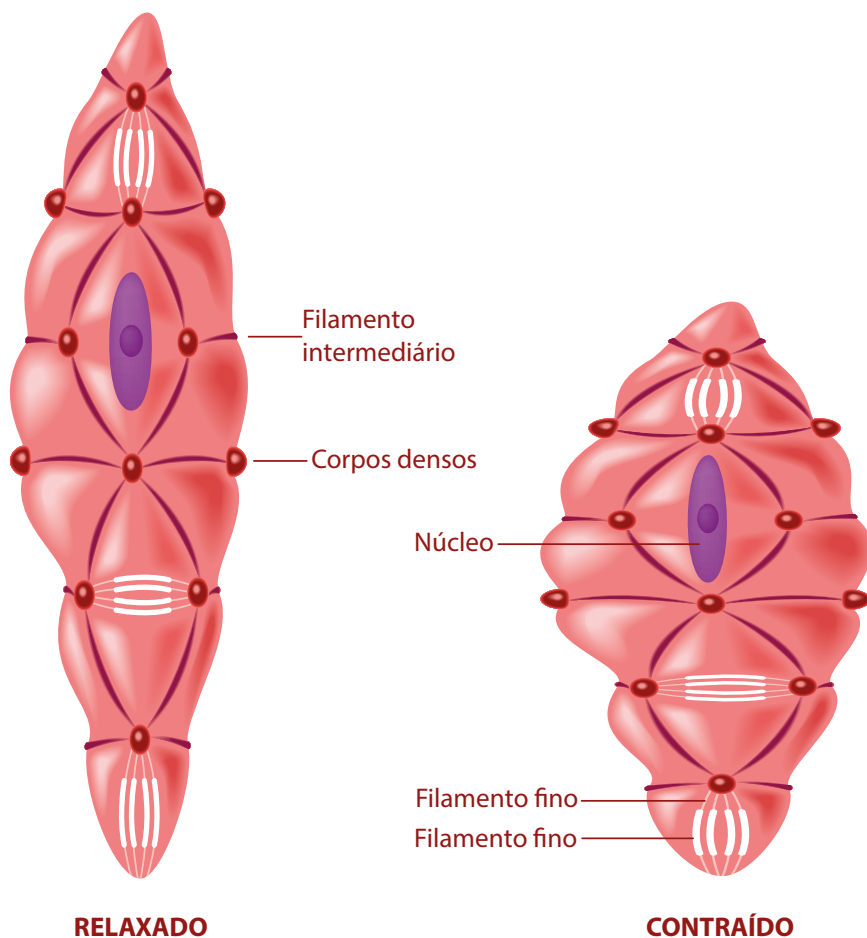


Figura 13 - Célula muscular lisa

Descrição da Imagem: à esquerda, temos uma célula muscular lisa, no estado de repouso, de formato fusiforme e coloração rósea, evidenciando o núcleo central (círculo roxo pequeno ao centro da fibra). Pontos vermelhos ao longo da célula representam corpos densos que conectam só filamentos entre si (linhas em forma de teia interconectadas pelos corpos densos e ao redor da fibra). À direita, temos uma célula muscular no estado contraído, em que aparece de tamanho menor e levemente arredondada.

Vejam, como o músculo liso não apresenta a proteína de ligação do Ca^{2+} (a troponina), a tropomiosina não bloqueia a ponte cruzada. Então, de forma simplificada, podemos dizer que o que estimula a contração é a própria entrada de cálcio que liga-se à calmodulina, uma enzima que fosforila a miosina (WIDMAIER *et al.*, 2017).

A seguir, temos um esquema que resume a contração lisa:

Se pensarmos que o músculo liso está presente nos sistemas internos, como **cardiovascular** e **digestivo**, por exemplo, a seguir, quando tratarmos destes sistemas.

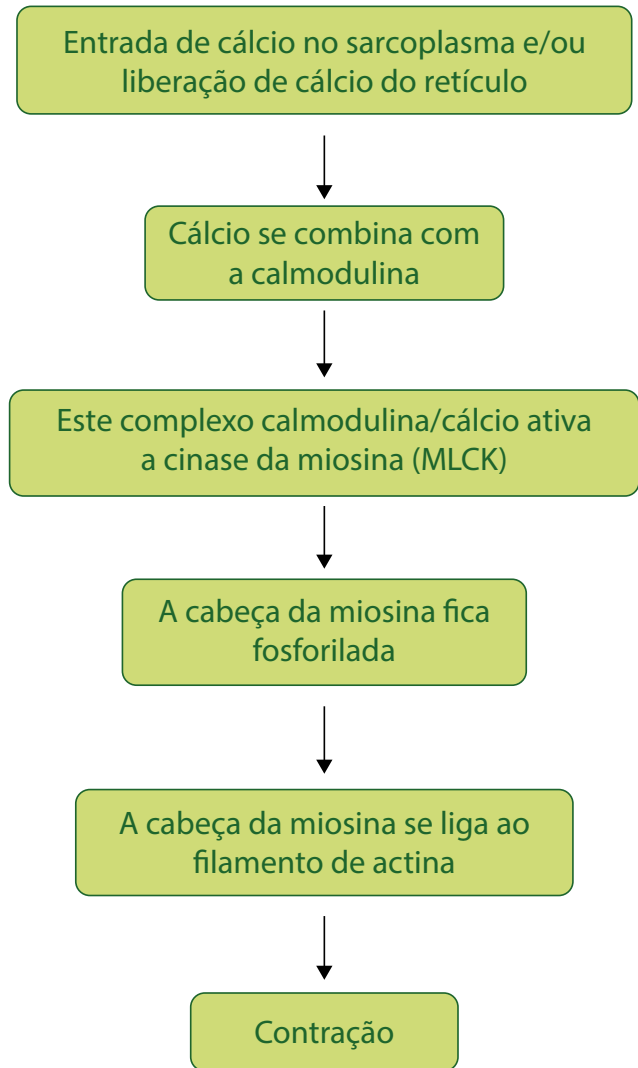


Figura 14 - Esquema do processo de contração da musculatura lisa
Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a figura representa um fluxograma na vertical em que os quadros representam as etapas do processo de contração da musculatura lisa, e as setas que estão sempre apontadas para baixo representam o sentido do processo. De cima para baixo está demonstrada a entrada de cálcio no sarcoplasma e/ou a liberação de cálcio no retículo fazem com que o cálcio se combine com a calmodulina. Este complexo cálcio/calmodulina ativa a cinase miosina (MLCK), fazendo com que a cabeça da miosina fique fosforilada e permitindo sua ligação ao filamento de actina, promovendo então a contração.

**PENSANDO JUNTOS**

O tão conhecido botox, usado para diversos procedimentos estéticos e também procedimentos terapêuticos, teve sua descoberta a partir de sinais causados quando o homem era infectado pelo *Clostridium botulinum*. Este *Clostridium* possui uma toxina botulínica, em que cerca de uma grama pode matar cerca de 30 milhões de camundongos. Imagine então seus efeitos no homem?

Essa toxina impede a liberação de acetilcolina, causando náuseas, vômitos e dores abdominais, que podem preceder ou suceder a paralisia. Desta paralisação pode gerar uma evolução levando à morte, devido à paralisia dos músculos respiratórios.

A partir destes conhecimentos, hoje utilizamos essa mesma toxina, em concentrações específicas para controlar o movimento de algumas musculaturas específicas e assim evitar as tão conhecidas rugas ou linhas de expressão. Além disso, também têm sido usadas para fins terapêuticos em casos de Parkinson, por exemplo.

**EU INDICO**

Quer saber mais sobre o botox, a toxina botulínica e seus efeitos? Então ouça esse podcast e aprenda um pouquinho mais sobre este tema.

Recursos de mídia disponível no conteúdo digital no ambiente virtual de aprendizagem

NOVOS DESAFIOS

Durante a leitura deste tema, você deve ter entendido o quão complexo é o sistema muscular. Apesar de serem apenas 3 tipos diferentes de músculo, cada um apresenta uma composição específica e uma fisiologia diferente, e isso implica diretamente no seu funcionamento dentro dos sistemas onde está inserido.

Compreender o sistema muscular permite que possamos entender o papel da distrofina, cuja produção defeituosa gera a distrofia muscular de Duchenne, por exemplo, em que há sintomas como perda da marcha, fraqueza muscular, escoliose, insuficiência cardíaca etc., relacionados diretamente com alterações de componentes da fibra muscular responsáveis pela contração. Além disso, o entendimento do comportamento da musculatura nos permite buscar uma melhor qualidade de vida do ser humano, e nos faz entender como este sistema está ligado diretamente a outros sistemas, como o sistema nervoso.

VAMOS PRATICAR

1. As fibras musculares são estruturas componentes do tecido muscular que aparecem em diversos órgãos humanos, por exemplo, na língua, intestino e coração. Diversas são as características que podem diferenciá-las entre si e isso garante a individualidade de cada tecido. Com base nisso, assinale a alternativa correta:
 - a) Uma fibra estriada cardíaca apresenta como característica as mesmas evidenciadas no músculo estriado esquelético, apenas diferenciando pela presença de discos intercalares.
 - b) O músculo liso apresenta contração rápida e involuntária. Suas fibras são como células típicas de formato fusiforme e núcleo central, encontradas na maioria dos órgãos digestivos.
 - c) O filamento de actina é formado de dois filamentos globulares que se entrelaçam e estão envolvidos por troponina, também dupla, porém filamentosa. Unindo filamento de actina, temos a tropomiosina formada de três subunidades globulares.
 - d) O músculo estriado pode ser visceral ou esquelético. Ambos se caracterizam por fibras musculares multinucleadas com núcleos achatados na periferia e grande quantidade de sobreposição de actina e miosina.
 - e) Ambas musculaturas cardíaca, lisa e esquelética podem ser consideradas sincícios celulares, por terem a mesma origem a partir da fusão de mioblastos, originando fibras musculares multinucleadas.

2. A musculatura cardíaca apresenta algumas especificidades que a capacita a realizar suas funções. Sobre este tipo de músculo, assinale a alternativa correta:
 - a) Trata-se de um sincício de células multinucleadas com núcleos ovais situados na periferia das fibras.
 - b) As células musculares cardíacas apresentam, em seu citoplasma, os discos intercalares com função de fusão das células vizinhas para melhor desempenho do movimento de contração.
 - c) As células musculares cardíacas só podem realizar contração apenas com estímulos químicos.
 - d) As células musculares cardíacas desempenham papel essencial na contração lenta e voluntária do coração, sem a presença de estriações transversais.
 - e) As fibras são afiladas com um núcleo central e presenças de discos intercalares assim como no músculo estriado visceral.

VAMOS PRATICAR

3. A musculatura esquelética é composta de fibras com composições químicas específicas que permitem a realização do movimento. Sobre a contração dos músculos esqueléticos, é correto afirmar que:
- a) Os filamentos de actina deslizam sobre os de miosina, aumentando o comprimento do sarcômero.
 - b) Sem o cálcio, a tropomiosina bloqueia o sítio da miosina presente na actina, o que provoca o relaxamento da fibra muscular.
 - c) O estímulo para contração vem do sistema nervoso central em associação aos neurônios do sistema sensorial.
 - d) A contração e relaxamento podem ser acionados mediante o estímulo de noradrenalina.
 - e) As fibras apresentam filamentos finos de miosina e grossos de actina e sua interação permite a contração.

REFERÊNCIAS

CONSTANZO, L.S. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

TORTORA, G. J.; NIELSEN, M. T. **Princípios de Anatomia Humana**. 14. ed. [S. l.]: Grupo GEN, 2019.

WIDMAIER, E. P. *et al.* Vander - **Fisiologia Humana**. 14. ed. [S. l.]: Grupo GEN, 2017.

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

1. Opção D.

- a) Uma fibra estriada cardíaca apresenta como característica as mesmas evidenciadas no músculo estriado esquelético, apenas em relação às estriações.
- b) O músculo liso apresenta contração lenta e involuntária. Suas fibras são como células típicas de formato fusiforme e núcleo central, encontradas na maioria dos órgãos digestivos.
- c) O filamento de actina é formado de dois filamentos globulares que se entrelaçam e estão envolvidos por tropomiosina, também dupla, porém filamentosa. Unindo filamento de actina a troponina temos a troponina formada de três subunidades globulares.
- d) O músculo estriado pode ser visceral ou esquelético. Ambos se caracterizam por fibras musculares multinucleadas com núcleos achatados na periferia, e grande quantidade de sobreposição de actina e miosina.
- e) A musculatura esquelética pode ser considerada sincícios celulares, por terem a mesma origem a partir da fusão de mioblastos, originando fibras musculares multinucleadas.

2. Opção B.

- a) trata-se de um sincício de células multinucleadas com núcleos ovais situados na periferia das fibras, estas características são do esquelético.
- b) As células musculares cardíacas apresentam, em seu citoplasma, os discos intercalares com função de fusão das células vizinhas para melhor desempenho do movimento de contração.
- c) O estímulo consiste na passagem de íons, ou seja, elétrico.
- d) As células musculares cardíacas desempenham papel essencial na contração rápida e involuntária do coração, com a presença de estriações transversais.
- e) As fibras são afiladas com um núcleo central e presenças de discos intercalares assim como no músculo estriado visceral. Estas características são do músculo liso.

3. Opção B.

- a) Os filamentos de actina deslizam sobre os de miosina, diminuindo o comprimento do sarcômero.
- b) Sem o cálcio, a tropomiosina bloqueia o sítio da miosina presente na actina, o que provoca o relaxamento da fibra muscular. Ou seja, o cálcio desempenha papel fundamental no processo de contração.
- c) O estímulo para contração vem dos neurônios motores.
- d) A contração e relaxamento podem ser acionados mediante o estímulo de acetilcolina.
- e) As fibras apresentam filamentos finos de actina e grossos de miosina e sua interação permite a contração.

unidade





TEMA DE APRENDIZAGEM 4

FISIOLOGIA DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

MINHAS METAS

- Discutir a estrutura e função da hemoglobina.
- Aprender sobre os mecanismos que envolvem a circulação.
- Discutir a condução elétrica do coração e eletrocardiograma.

INICIE SUA JORNADA

Neste tema de aprendizagem, discutiremos a estrutura e função da hemoglobina, como ela está inserida na célula sanguínea e como pode realizar o transporte dos gases que fazem parte da respiração: o oxigênio e o gás carbônico. Também será explorado o coeficiente respiratório dos nutrientes e suas interferências nas trocas gasosas. Ainda será compreendido como ocorre a mecânica da respiração, como as vias aéreas e os pulmões se comportam no processo de inspiração e expiração. E por fim, será abordada a regulação do processo respiratórios, quais os centros e receptores envolvidos neste controle.



PLAY NO CONHECIMENTO

Quer saber mais sobre a hipertensão e os fatores que a regulam? É só ouvir esse podcast para descobrir mais sobre essa sintomatologia tão comum entre os brasileiros.

Recursos de mídia disponível no conteúdo digital no ambiente virtual de aprendizagem

DESENVOLVA SEU POTENCIAL

Você já deve ter ouvido alguém dizer que tem a chamada **apneia do sono**, aquela falta de ar súbita ou parada momentânea da respiração, durante o sono. Essas apneias, em geral, têm frequência e duração muitas vezes bem elevada, com episódios de 10 segundos ou mais, podendo ocorrer centenas de vezes durante a noite.

Se você fosse explicar o motivo disso ocorrer, como você explicaria? Qual a relação deste evento com o mal funcionamento do sistema respiratório? Há algum bloqueio em alguma via que possa causar essa apneia?

A apneia é um distúrbio do sono, geralmente, acompanhado de roncos, que se tornam frequentemente mais altos e fortes, sendo acompanhados por períodos bruscos de interrupção dessa respiração forte e sonora, gerando a falta de respiração.

Como ocorrem inúmeras interrupções ao longo da noite, o sono acaba se tornando agitado e fragmentado, levando o paciente a ter sonolência excessiva de dia, elevando sua frequência cardíaca, resultando em riscos aumentados de doenças cardiovasculares. Trata-se de um problema grave de saúde pública, já que acarreta outras patologias associadas.

**ZOOM NO CONHECIMENTO**

É sabido que a apneia acomete, principalmente, indivíduos obesos e idosos, os quais apresentam depósitos de gordura nos tecidos das vias respiratórias ou que tenham compressão dessas estruturas pelo excesso de gordura. Só em São Paulo, cerca de 26% dos motoristas de caminhão que tiveram algum acidente enquanto dirigiam estavam dormindo ao volante, e apresentavam apneia do sono (LEMOS *et al.*, 2009).

Conhecer o funcionamento do **sistema respiratório** (fisiologia) e mantê-lo de maneira mais íntegra possível ajuda a prevenir situações como estas, além de facilitar o reconhecimento de diversas patologias e assim se consegue mais sucesso em tratamentos diversos. Imagine a seguinte situação: um homem é encaminhado à emergência de um hospital queixando-se de dispneia e dor no lado esquerdo do tórax.

Na anamnese verifica-se que sua pressão arterial está em 125/80 mmHg, a frequência cardíaca em 90bpm e a frequência respiratória está em 22 respirações/minuto. A gasometria arterial foi solicitada para maiores avaliações. Ela indica sinais de falência respiratória, hipóxia e hipercarbica, de acordo com os sinais apontados em anamnese. Fica constatado que o paciente apresenta pneumotórax.

O **choque cardiogênico** é caracterizado pela diminuição da circulação de oxigênio nos tecidos, que ocorre devido à incapacidade do coração em fornecer o volume necessário às necessidades do organismo.

VOCÊ SABE RESPONDER?

Como o coração faz o bombeamento de sangue para que cada sistema corporal possa receber o fornecimento de gases necessários para um bom funcionamento?

Segundo Moraes e Rosa (2008), cerca de 7% a 10% dos pacientes que tiveram infarto do miocárdio acabam desenvolvendo choque cardiogênico. A mortalidade é elevada nestes pacientes e varia entre 30% e 90%. A idade é um fator de risco bem relevante, sendo que foi verificada a morte de cerca de 31,7% dos pacientes com idades inferiores a 75 anos, e sobe para 64% em pacientes com idade superior a 75 anos.

O diagnóstico precoce e a definição terapêutica são essenciais à sobrevivência do paciente. Tratar a sintomatologia se faz essencial para que o paciente sobreviva sem maiores problemas. Para que isso ocorra é muito importante o conhecimento sobre o funcionamento do coração e como ocorre a circulação de sangue dele para os tecidos e vice-versa.

Além disso, entender como essa circulação pode ser regulada e quais fatores podem favorecer seu funcionamento são cruciais para um possível tratamento e assim também evitar a reincidência da patologia.

Agora pense na seguinte situação hipotética de Moraes e Rosa (2008) e tente entender essa descrição:



Paciente com obstrução coronária apresenta isquemia miocárdica. Esta isquemia causa diminuição da contratilidade miocárdica e do desempenho ventricular, que resulta em hipotensão com hipoperfusão sistêmica e coronariana. A área isquêmica pode precipitar arritmias cardíacas, que prejudicam ainda mais o desempenho cardíaco e podem precipitar o óbito. Há desencadeamento de mecanismos compensatórios, levando ao aumento do consumo miocárdico de O_2 e piorando a função ventricular. O desenvolvimento de insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas é a via final dessa situação fisiopatológica.

SISTEMA CIRCULATÓRIO

Quando falamos em alterações cardíacas, precisamos ter em mente que elas estão de alguma forma integradas com alterações anatômicas, histológicas e/ou fisiológicas. Portanto, compreender o funcionamento dos órgãos que compõem o sistema circulatório fará você perceber como alterações de pressão ou até mesmo um infarto podem ser ocasionados.

É possível então perceber que o funcionamento do coração está ligado diretamente ao funcionamento dos demais órgãos e sistemas, e qualquer modificação do sistema cardiovascular pode levar a sérios problemas, inclusive à morte.

O **sistema cardiovascular** é formado pelo coração e um sistema de vasos, e sua função é encaminhar o sangue para os tecidos, fornecendo nutrientes essenciais às células e removendo dejetos metabólicos. Esse encaminhamento deve conter os nutrientes, gases, produtos de excreção das células, hormônios e produtos metabólicos.

Além disso, também é de responsabilidade deste sistema a regulação da temperatura corpórea e defesa contra agentes patogênicos. Para que ocorra a circulação sanguínea, temos que ter em mente que há dois tipos de circulação: pulmonar e sistêmica.

A **circulação pulmonar** também é conhecida como pequena circulação e promove o transporte do sangue do coração para os pulmões e vice-versa. Já a circulação sistêmica é a chamada grande circulação e promove o transporte do sangue do coração aos tecidos pela aorta (CONSTANZO, 2012). Para entender todo esse processo, vamos estudar primeiramente a estrutura do coração (Figura 1).

Trata-se de um órgão muscular, localizado no interior da cavidade torácica. Este órgão apresenta-se envolvido por um saco fibroso, chamado de pericárdio, que o fixa no diafragma, mantendo sua posição no mediastino e ainda permite suas contrações fortes e rápidas.



Figura 1 - Coração.

Descrição da Imagem: a figura mostra um coração (estrutura vermelha) com veias e artérias (tubos) que saem dele na sua porção superior.

APROFUNDANDO

O pericárdio é dividido em duas estruturas: o pericárdio fibroso, que é o mais externo e tem como função proteger e evitar o estiramento excessivo do coração, e o pericárdio seroso, que é a superfície fina interna ao pericárdio fibroso (Figura 2). O pericárdio seroso é ainda subdividido em duas lâminas, a lâmina parietal que se funde ao pericárdio fibroso e a lâmina visceral (também chamada de epicárdio) que fica aderida à superfície do coração.

Entre as duas lâminas, temos a cavidade pericárdica, que é o espaço preenchido por um líquido seroso responsável pela lubrificação da superfície externa do coração (SILVERTHORN, 2017) (Figura 2).

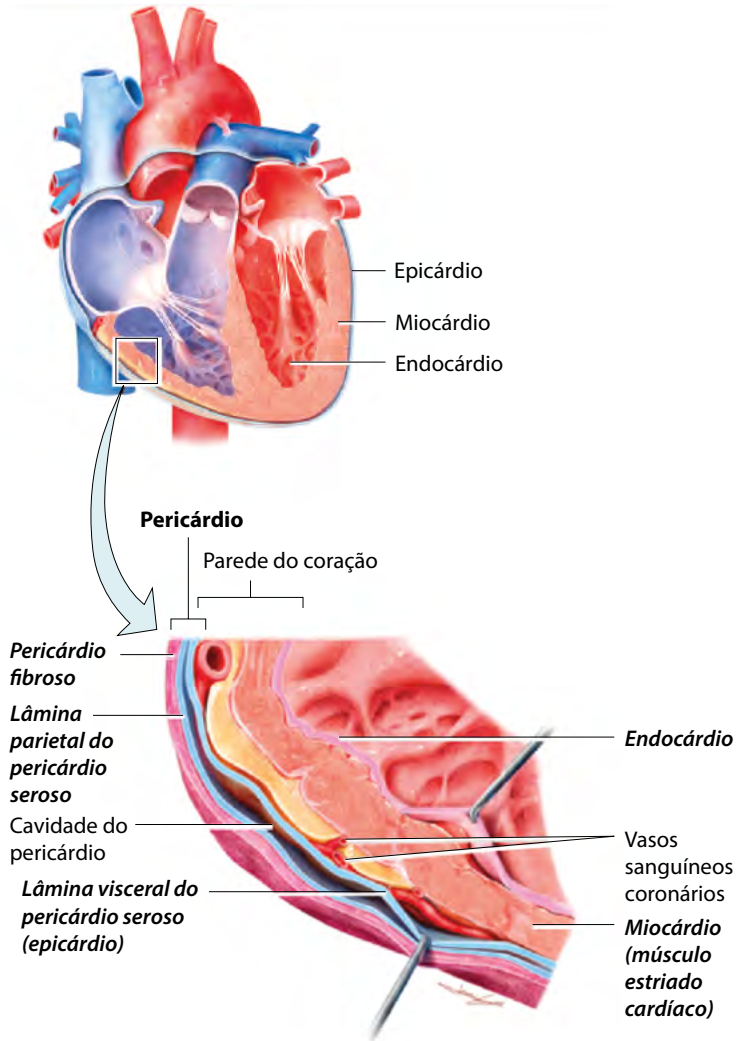


Figura 2 - Divisões do pericárdio e outras camadas da parede do coração

Fonte: Tortora e Nielsen (2019, p. 458).

Descrição da Imagem: a imagem ilustra o coração com suas camadas envoltivas. O coração está representado por uma estrutura muscular globosa vermelha do lado direito e azul do lado esquerdo com tubos que partem da parte superior, que representam os vasos. Abaixo, temos a representação do pericárdio evidenciando o pericárdio fibroso (camada rosa escura por fora do pericárdio), seguido da lâmina parietal do pericárdio seroso (azul), seguido de uma cavidade, a cavidade do pericárdio, seguido a lâmina visceral do pericárdio seroso (azul), de onde partem vaso sanguíneos coronários e o miocárdio.

Uma outra função do pericárdio é proteger da ocorrência de lesões nos pulmões durante a ocorrência dos batimentos cardíacos normais. Uma inflamação do pericárdio (pericardite) pode reduzir esta lubrificação a ponto de que o coração fricção contra o pericárdio, criando um som conhecido como atrito pericárdico (SILVERTHORN, 2017).

Vale lembrar que o atrito pericárdico também pode ocorrer em casos de acúmulo de líquido na cavidade pericárdica, que pode levar ao tamponamento cardíaco, condição em que o excesso de líquido comprime o coração, reduzindo o enchimento ventricular, comprometendo inclusive o retorno venoso para o coração (CANELAS *et al.*, 2017).

A maior parte do coração é composta de músculo estriado cardíaco chamado miocárdio. Promovendo a coesão entre essas células miocárdicas estão presentes uma grande quantidade de discos intercalares. Estes discos intercalares são compostos de junções comunicantes (*gap junctions*), altamente permeáveis e que permitem rápida difusão dos íons, fator importante para a propagação dos potenciais de ação de uma célula muscular cardíaca a outra.

É importante lembrar também que as pequenas fibras mononucleadas se ramificam e se juntam criando uma rede celular (Figura 3). Outro ponto importante a se lembrar é que o retículo sarcoplasmático é menor e há uma dependência de cálcio extracelular para o início da contração miocárdica (SILVERTHORN, 2017).

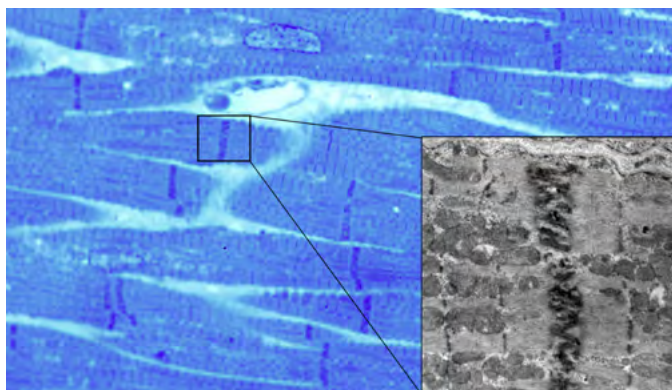


Figura 3 - Demonstração histológica da musculatura cardíaca

Descrição da Imagem: está representado o corte histológico da musculatura cardíaca (azul), que mostra as células de formato alongado na horizontal, em que cada uma é separada uma da outra por discos intercalares (linhas curtas verticais ao longo da musculatura). Em preto, no canto inferior direito, temos um fragmento aumentado para destacar o disco intercalar em preto.

O nosso coração é uma bomba dupla, isto é, é formado por duas outras bombas, uma que fica no lado direito composta pelo átrio e ventrículo direito, e uma do lado esquerdo formada pelo átrio e ventrículo esquerdo. O ventrículo direito bombeia sangue para os pulmões, e o ventrículo esquerdo bombeia sangue para os órgãos periféricos. Como pode ver, cada uma destas bombas tem duas câmaras, sendo compostas de um átrio e um ventrículo (Figura 4).

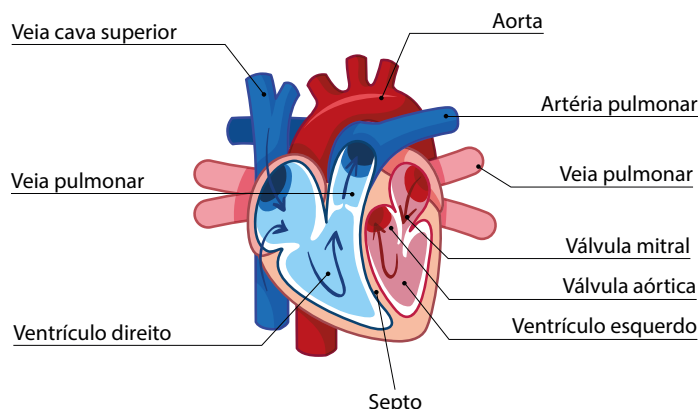


Figura 4 - Representação esquemática da anatomia do coração

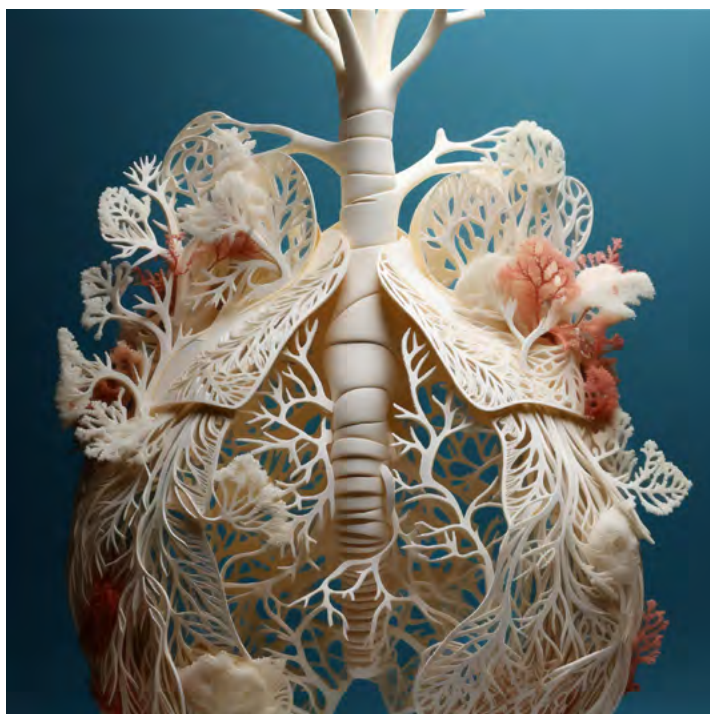
Descrição da Imagem: o coração está representado por uma estrutura ovalada, como a parte inferior mais pontiaguda, e a parte superior mais larga onde tubos saem e entram do mesmo. Ele está dividido da seguinte forma: de um lado (metade à esquerda da figura) temos a coloração azul, destacando o átrio direito localizado logo acima do ventrículo, e o ventrículo direito (representado como um triângulo invertido, e os vasos que os circundam, sendo eles a veia cava superior, e a artéria pulmonar. Setas azuis indicam o fluxo sanguíneo no interior das câmaras, em que uma duas saem das veias cavas e aponta para o átrio direito e outra sai do átrio direito e por meio de uma curva aponta para a artéria do tronco pulmonar, na base do coração (parte superior e mais larga). O outro lado do coração (metade à esquerda da figura) está destacado em vermelho, evidenciando o ventrículo esquerdo, a veia pulmonar e a aorta. Setas vermelhas indicam o fluxo sanguíneo no interior das câmaras, em que uma sai das veias pulmonares passa pelo átrio e aponta para o ventrículo esquerdo e outra sai do ventrículo esquerdo e por meio de uma curva, agora para a esquerda, aponta para a artéria aorta, também situada na base do coração. Entre as duas cores, temos o septo que separa os dois lados do coração. O músculo cardíaco que compõe a parede do coração está representado em bege.

Para entender a circulação sanguínea no coração, vamos iniciar o processo pelo **átrio direito (AD)**. Observando a Figura 4, você pode perceber que o sangue do lado direito do coração está colorido de azul, que didaticamente implica ser o sangue desoxigenado, ou seja, representa o sangue do qual o oxigênio foi extraído pelos tecidos. Você precisa entender que o sangue que chega do lado direito do coração na verdade não é totalmente ausente de oxigênio, mas sim que contém menos oxigênio que o sangue que sai dos pulmões e vai para os tecidos.

**APROFUNDANDO**

Na verdade, o sangue pobre em oxigênio tem uma coloração vermelho escuro. Essa cor levemente azulada só é percebida na pele, ao redor da boca e embaixo das unhas quando uma pessoa está com falta deste gás (cianose) (SILVERTHORN, 2017). Já em condições em que o sangue está bem oxigenado ele apresenta a cor vermelho vivo. O sangue que chega ao coração pelo AD, flui para o ventrículo direito (VD), e de lá é bombeado pelas artérias pulmonares para os pulmões, onde é oxigenado.

A partir dos pulmões, o sangue vai para o lado esquerdo do coração, por meio das veias pulmonares. O processo em que o sangue sai do coração em direção aos pulmões e volta para o coração recebe o nome de circulação pulmonar ou pequena circulação.



O sangue proveniente dos pulmões entra no coração no **átrio esquerdo** (AE) e passa para o **ventrículo esquerdo** (VE) e entra na grande artéria conhecida como aorta. A aorta se ramifica em uma série de artérias menores e destes em uma rede de capilares, que abastecem os tecidos (SILVERTHORN, 2017).

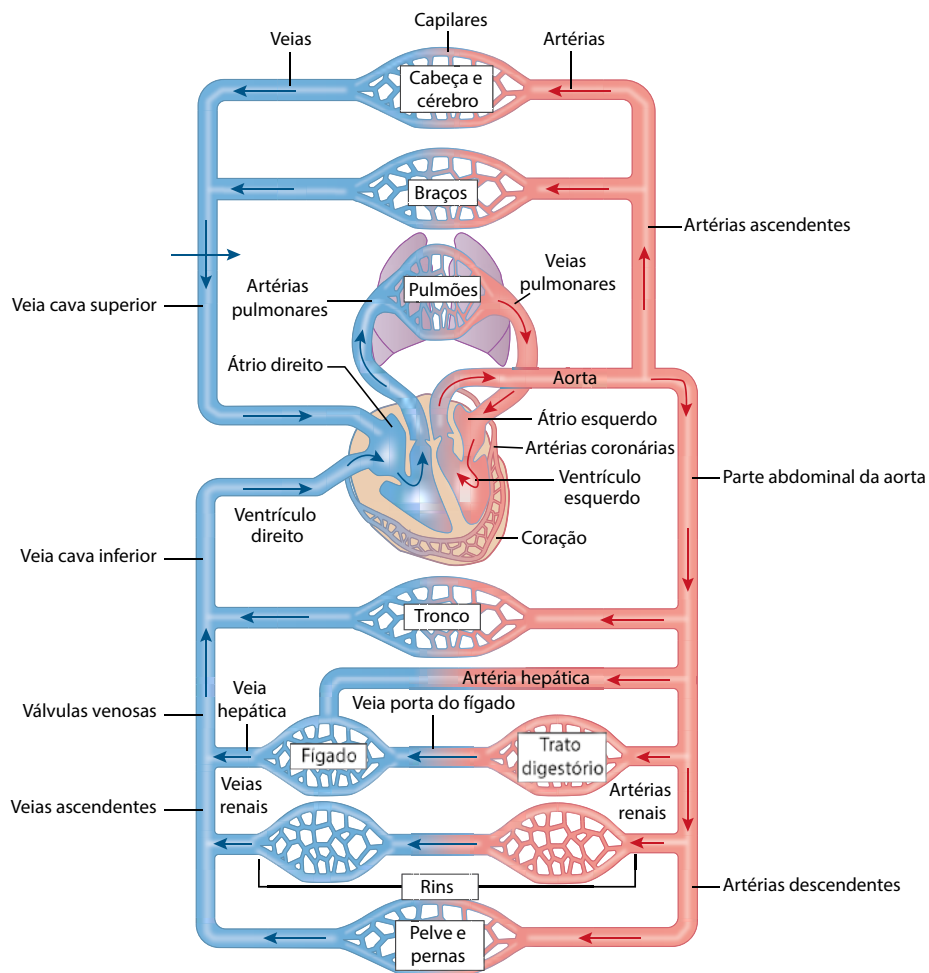


Figura 5 - Esquema da circulação sanguínea como um circuito fechado / Fonte: Silverthorn (2017, p. 438).

Descrição da Imagem: temos o coração no centro da imagem. Do lado esquerdo, partindo do átrio esquerdo, sai a aorta que sai para a parte abdominal, pelas artérias descendentes, em direção à pelve e pernas. Este sangue rico em oxigênio vai então por meio de veias ascendentes, passa pelas válvulas venosas em direção à veia cava inferior entrando pelo átrio direito, até o ventrículo direito. De lá o sangue vai para os pulmões e pelas veias pulmonares retorna ao átrio esquerdo pelas veias pulmonares. Pela aorta o sangue também pode subir pelas artérias ascendentes, se ramifica formando capilares para cabeça e cérebro, e braços, retornando por veias, veias cava superior e retornam pelo átrio direito novamente.

Após deixarem os capilares, no lado venoso da circulação, o sangue move-se para pequenas veias e para veias cada vez maiores. As veias da parte superior se juntam e formam a veia cava superior. As duas veias cavas desembocam no AD (Figura 5).

**PLAY NO CONHECIMENTO**

Para a compreensão da circulação fetal, sugiro a leitura do artigo e, em seguida, a visualização do vídeo, ambos são muito interessantes!

Recursos de mídia disponível no conteúdo digital no ambiente virtual de aprendizagem

Embora no coração, o fluxo de sangue seja separado em dois lados (esquerdo e direito), os dois lados se contraem de um modo coordenado. Primeiro os átrios contraem juntos e depois os ventrículos contraem juntos (CONSTANZO, 2012).

Precisamos ter em mente que o fluxo sanguíneo no coração é **unidirecional** e isso ocorre graças ao sistema de **valvas** (Figura 6a), isto é, um conjunto de válvulas existentes entre os átrios e os ventrículos, e entre os ventrículos e vasos (artérias), que impedem o retorno sanguíneo.

Estas valvas são as valvas atrioventriculares, localizadas entre o átrio e o ventrículo, e as valvas semilunares localizadas entre os ventrículos e as artérias. As válvulas que separam o AD do VD formam a valva tricúspide. As válvulas que separam o AE do VE formam a valva bicúspide ou mitral. Já a valva aórtica fica entre o VE e a aorta, e a valva do tronco pulmonar entre o VD e o tronco pulmonar.

A abertura e fechamento das valvas AV ocorre de forma passiva. Quando a pressão nos átrios é maior que a dos ventrículos, as valvas são empurradas e como consequência o sangue segue para os ventrículos. Ao se contrair, os ventrículos forçam o sangue contra as valvas AV (tricúspide e bicúspide) que as empurram para cima fazendo com que suas margens se encontrem e a abertura de cada uma se feche (Figura 6b).

A pressão exercida por cada ventrículo ultrapassa a pressão das respectivas artérias, abrindo a valva semilunar, de modo que o sangue segue (do **VD**) para a artéria do tronco pulmonar ou (do **VE**) para a aorta.

Durante a contração do ventrículo, para evitar o prolapso valvar – que é uma condição em que as valvas são empurradas para cima e se abrem para o átrio – cordas tendíneas presas tanto nas bordas dos folhetos da VA quanto nos músculos papilares da parede do ventrículo, limitam a o movimento da valva do ventrículo para o átrio (Figura 6a).

No caso das **valvas semilunares**, o fluxo sanguíneo no sentido contrário – da artéria para o ventrículo – é impedido graças ao formato de cada válvula (semelhante a uma taça) que se enche e se fecha rapidamente quando o sangue tenta voltar para o ventrículo. Também é importante que você, estudante, saiba que existem 4 anéis de tecido fibroso que circunda as quatro valvas cardíacas.

Este tecido fibroso atua como isolante elétrico bloqueando a maior parte da transmissão de sinais elétricos entre os átrios e os ventrículos, permitindo que os sinais elétricos possam ser conduzidos por um sistema de condução especializado, gerando uma contração do ápice para a base do coração (CONSTANZO, 2012).

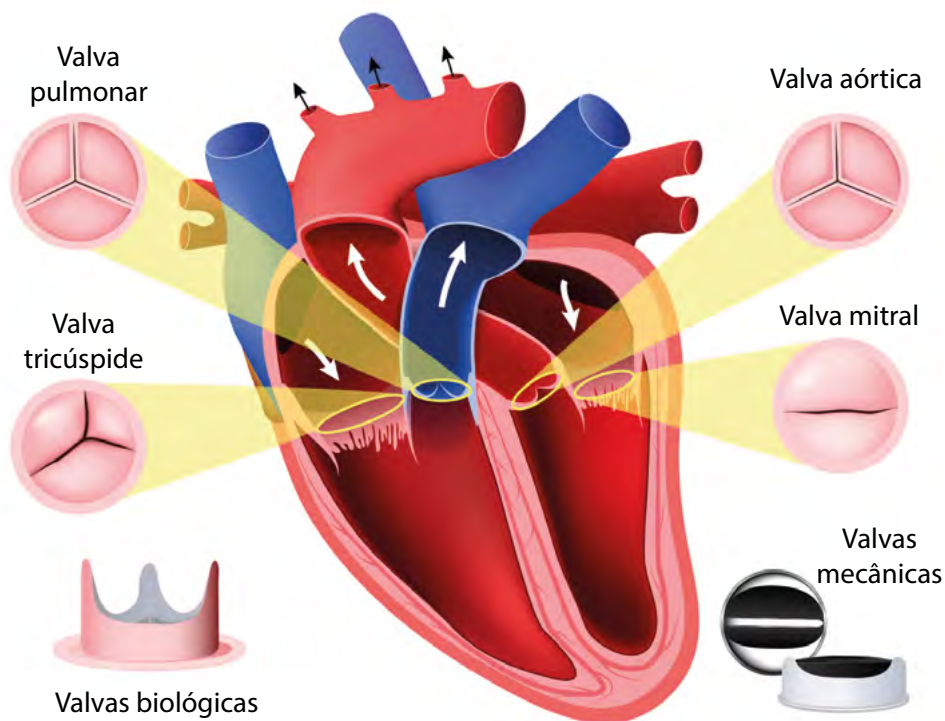


Figura 6 -Representação das valvas cardíacas

Descrição da Imagem: na figura, o coração está representado por uma estrutura ovalada com tubos azuis e vermelhos saindo e entrando do mesmo. Interno ao coração e na saída destes tubos, temos a representação das valvas tricúspide (círculo rosa dividido em 3 partes, sendo uma delas menor que as outras), valva pulmonar (círculo rosa dividido em 3 partes iguais), valva aórtica (círculo rosa dividido em 3 partes iguais) e a valva mitral (círculo rosa dividido em 2 partes). Além delas, temos a representação de valvas mecânicas (círculo cinza e preto dividido ao meio) e das valvas biológicas (estrutura rosa que lembra uma coroa).



Quanto à **contração do coração**, você deve lembrar que o sinal para contração não vem do sistema nervoso central, mas sim de células chamadas células marcapasso ou autoexcitáveis, que determinam o ritmo do batimento cardíaco.

Estas células diferem das fibras contráteis, pois as células auto excitáveis são menores, com poucas fibras contráteis (**células do miocárdio**), não possuem sarcômeros organizados e não contribuem para a força contrátil do coração, mas sim promovem a geração de potencial de ação espontâneo. Logo, o músculo cardíaco se contrai sem que haja necessidade de inervação, diferente do que ocorre no caso da contração da musculatura esquelética.

O estímulo elétrico é gerado no nó sinoatrial ou sinusal (principal marcapasso do coração), que fica no átrio direito (Figura 7). Esta estrutura é altamente excitável e tem alta capacidade de automatismo, ou seja, capacidade de contrair sem qualquer sinal externo. Após o estímulo no nó sinoatrial, esse potencial de despolarização é direcionado aos átrios e ao nó atrioventricular.

A conexão entre o nó sinoatrial e atrioventricular ocorre pela via internodal, o que permite uma condução mais rápida do estímulo elétrico que nas células contráteis do átrio. Do nó AV a despolarização segue para os ventrículos por meio do fascículo atrioventricular, feixe localizado no septo ventricular que irradia para os ramos direito e esquerdo. Por fim, chega às células de Purkinje, ou chamados de ramos subendocárdicos, e de lá o impulso elétrico segue para as células miocárdicas contráteis (Figura 7) [(GUYTON; HALL, 2011)].

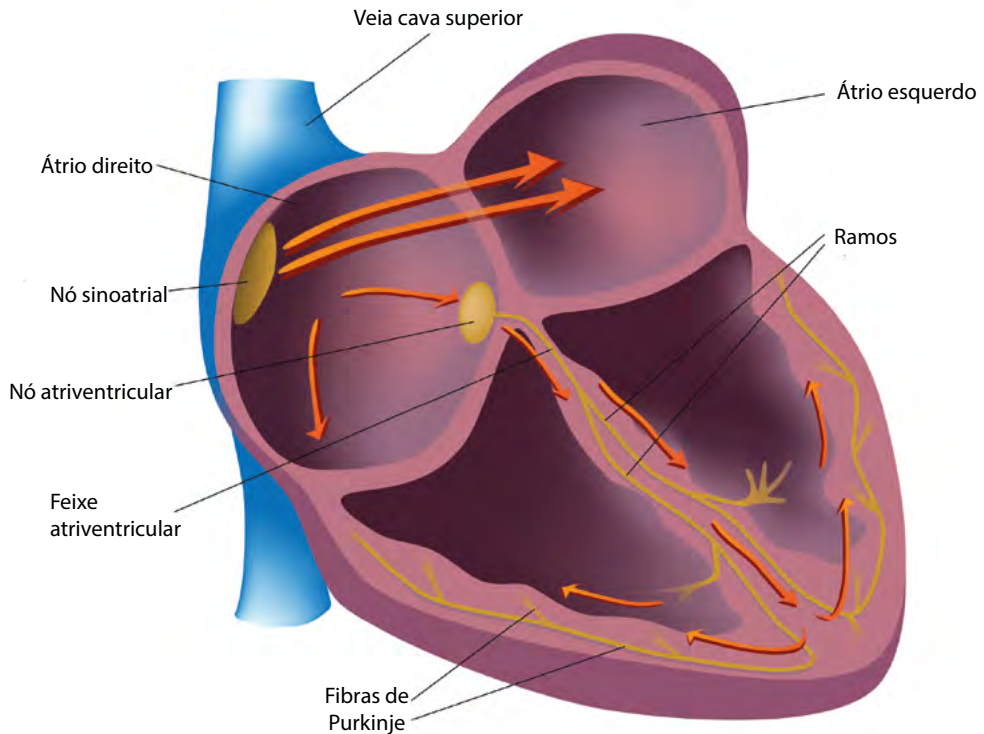


Figura 7 - Sistema de condução do impulso elétrico pelo coração.

Descrição da Imagem: o coração está representado por uma estrutura ovalada vermelha escura com um tubo azul (veia cava superior) localizada à esquerda do coração. O coração está dividido em 4 partes duas menores em cima (átrio direito e esquerdo) formando a base do coração (parte mais larga) e duas maiores embaixo (ventrículo direito e esquerdo) tomam a maior parte do coração e sua estrutura em forma de triângulo invertido formam o ápice (localizado na parte inferior do coração). Na estrutura menor em cima e à esquerda da imagem, temos o átrio direito e a representação do nó sinoatrial (botão amarelo no ápice do átrio direito). Dele partem setas vermelhas para o átrio esquerdo, para o restante do átrio direito e para o nó átrio ventricular (botão amarelo na base do átrio direito). Deste nó partem setas que percorrem o septo ventricular no sentido descendente e no ápice sobe pelas paredes dos ventrículos (periferia dos dois ventrículos). Estes ramos que sobem representam os ramos subendocárdicos e deles se ramificam as fibras de Purkinje.

Todo o processo, desde a geração do potencial elétrico até a contração dos ventrículos se repete a cada **ciclo cardíaco** (Figura 8). Cada ciclo é iniciado pela geração espontânea de potencial de ação no nó sinoatrial.

Depois disso, o potencial de ação se difunde por ambos os átrios e depois por meio do feixe atrioventricular para os ventrículos. Para que entenda, no nó AV, o potencial elétrico tem a velocidade de transmissão diminuída devido às diferenças estruturais nessas células e, por conta disso, há um retardo de mais de 0,1 segundos na passagem do impulso cardíaco dos átrios para os ventrículos (GUYTON; HALL, 2011; TORTORA; NIELSEN, 2019).

Esse atraso é muito importante, porque permite que os **átrios** se contraíam antes dos ventrículos, bombeando assim sangue para o interior dos ventrículos antes do começo da forte contração ventricular (GUYTON; HALL, 2011).

VOCÊ SABE RESPONDER?

Já parou para pensar que devido à disposição dos nodos e o sentido do potencial elétrico, o ventrículo se contrai do ápice para a base, empurrando o sangue para as artérias?

Sem o **isolamento elétrico** entre os átrios e ventrículos, o potencial elétrico passaria das paredes dos átrios para os ventrículos e a contração ocorreria no sentido contrário, empurrando o sangue ventricular contra o ápice do coração. Acredito que tenha ficado claro para você que num ciclo cardíaco, os dois átrios se contraem enquanto os dois ventrículos relaxam.

O processo de contração recebe o nome de sístole e o de relaxamento, de diástole (Figura 8). Durante a diástole ocorre o enchimento dos ventrículos, que aumenta o volume de cada um deles para 120 mL. Este volume é chamado de volume diastólico final. À medida que os ventrículos se esvaziam durante a sístole, o volume diminui aproximadamente 70 mL. Este processo é chamado de débito sistólico. Logo, a quantidade restante em cada ventrículo, o volume sistólico final, passa a ser de 50 mL.

APROFUNDANDO

A duração total da sístole e diástole é recíproca à frequência cardíaca. Lembre-se que o sangue flui de uma área de pressão mais alta para área de pressão mais baixa, e que a contração aumenta a pressão ao passo que o relaxamento diminui a pressão (GUYTON; HALL, 2011).

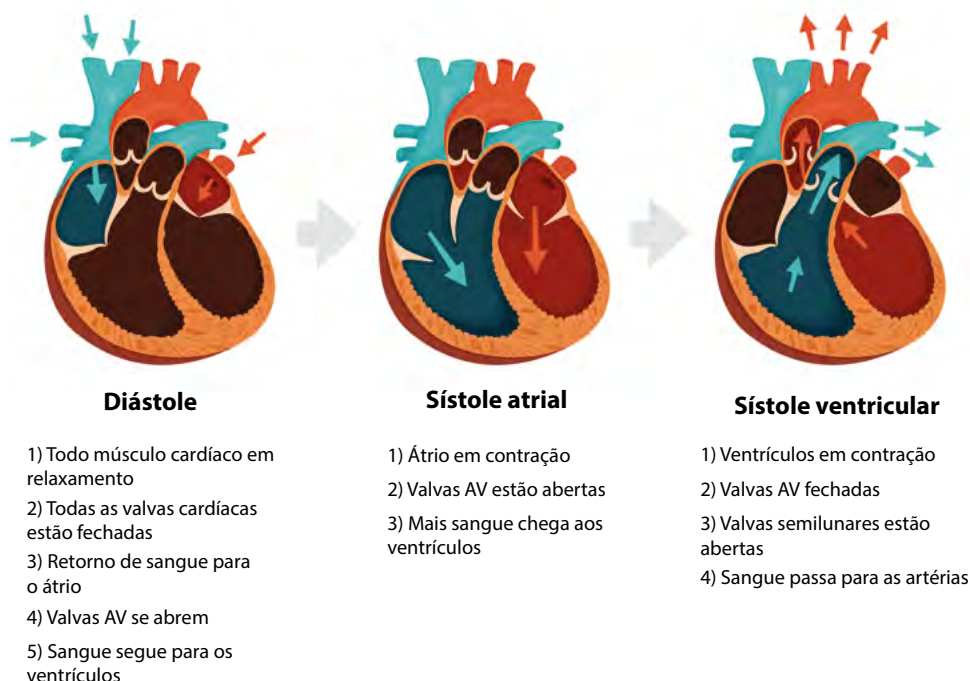


Figura 8 - Ciclo cardíaco: sístole e diástole

Descrição da Imagem: estão representados 3 corações (estrutura ovalada marrom) de onde entram e saem tubos azuis e vermelhos, que representam os vasos do coração. Cada coração está dividido em 4 partes que representam os átrios e os ventrículos. No primeiro coração, à esquerda da figura, temos a diástole evidenciando o sangue entrando nos átrios pelos tubos azuis e vermelhos. Neste caso, as valvas AV se abrem e o sangue segue para os ventrículos. No segundo coração (no centro da figura), temos a sístole atrial, mostrando o sangue sendo direcionado dos átrios para os ventrículos (setas das cores dos vasos indicam o sentido do fluxo), ou seja, mais sangue chega aos ventrículos. E no último coração, à direita da figura, temos a sístole ventricular, mostrando o sangue saindo dos ventrículos pelos tubos azuis e vermelhos.

O entendimento do **ciclo cardíaco** foi essencial para a estruturação de um exame que permite uma leitura deste ciclo. Este exame é o eletrocardiograma (ECG).

No final do século XIX, os fisiologistas descobriram que poderiam colocar eletrodos na superfície da pele e registrar a atividade elétrica do coração. Esses registros, chamados de **eletrocardiograma** ou ECG (Figura 9), fornecem informações indiretas sobre o funcionamento do coração. Ou seja, ECG é o registo das voltagens elétricas geradas pelo coração pelo eletrocardiógrafo. Este ECG é entendido graficamente por ondas e complexos, em que a onda P é causada pela disseminação da despolarização dos átrios e isso é seguido pela contração atrial.

A onda QRS surge como resultado da despolarização elétrica dos ventrículos o que inicia a **contração ventricular**. E por último, a onda T ventricular representa o estágio de repolarização dos ventrículos quando o músculo começa a relaxar.

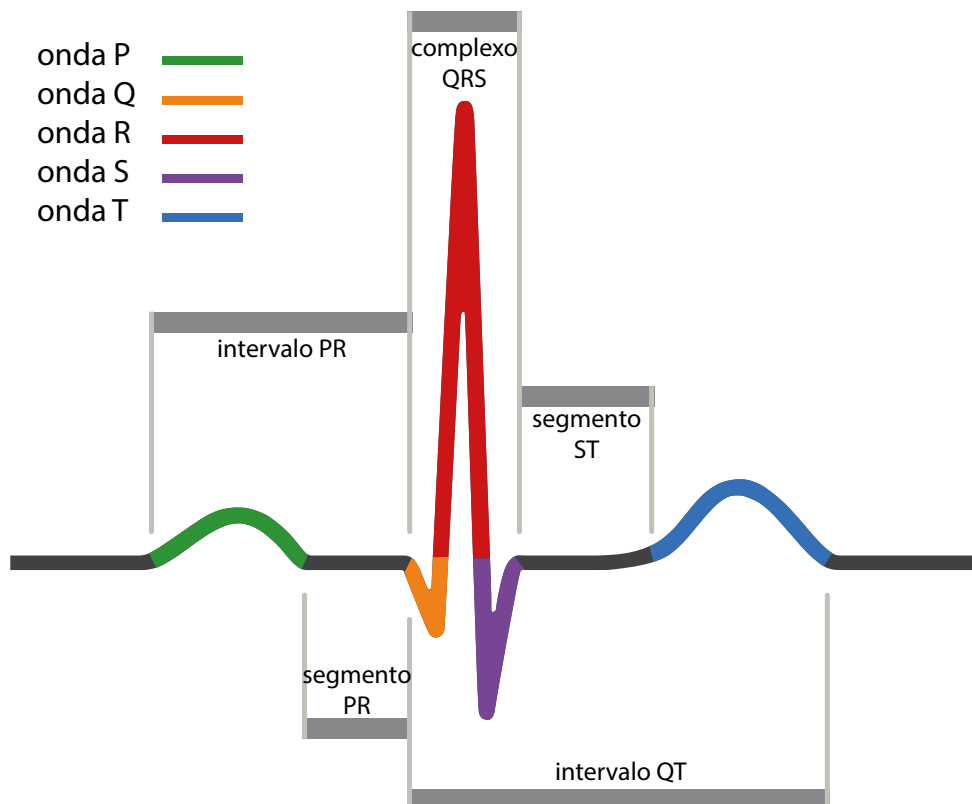


Figura 9 - Ritmo sinusal normal mostrando ondas cardíacas

Descrição de imagem: a figura representa um gráfico de um ECG normal, em que ondas, picos e vales seguem uma linha imaginária na horizontal, um pouco abaixo do centro da figura. Da esquerda para a direita, a primeira onda, de cor verde, é a onda P. Dela parte uma linha reta de cor cinza (segmento PR). Do início da onda P até o final do segmento PR, temos o intervalo PR. Ao final do segmento PR, temos uma queda no gráfico (vale de cor alaranjada), abaixo da linha média, sendo esta a onda Q. A segunda onda, de cor vermelha, está representada em forma de pico, para além da linha média. A onda R termina novamente na linha mediana no gráfico, e dela segue um vale de cor roxa, representando a onda S, que desce mais abaixo que o vale da onda Q, e sobe até a linha mediana. As ondas Q, R e S formam o complexo QRS. Da onda S parte uma linha média cinza que ao final apresenta uma leve subida, agora representando o segmento ST. Deste ponto parte uma nova onda, arredondada, agora azul, representando a onda T. Do início da curva alaranjada até o final da curva azul, temos o intervalo QT.

**PLAY NO CONHECIMENTO**

Você sabia que a hipertensão arterial é multifatorial e, por isso, torna-se mais complicado o controle de todos estes fatores para que haja um equilíbrio da pressão? Cerca de 90 a 95% dos casos de hipertensão são do tipo multifatoriais, sendo chamada de hipertensão primária. Já a hipertensão secundária é a que conseguimos curar, a partir do momento em que se trata da doença que levou ao seu desenvolvimento. Nesse sentido, sugiro a você a leitura das diretrizes sobre hipertensão arterial de 2020, em que você encontrará dados completos sobre a hipertensão, desde a epidemiologia até fatores de risco à prevenção e medidas terapêuticas.

Recursos de mídia disponível no conteúdo digital no ambiente virtual de aprendizagem

PRESSÃO ARTERIAL

Nada mais é que a força exercida pelo sangue contra a parede das artérias. Esta pressão pode ser influenciada pela frequência cardíaca, volume sanguíneo, volume de ejeção, resistência vascular periférica e viscosidade sanguínea. O aumento em qualquer um destes parâmetros aumentará a pressão arterial.



A pressão normal de um homem adulto é cerca de 120/80 mmHg e das mulheres de cerca de 110/70 mmHg. O primeiro valor, o mais alto, é reflexo da pressão arterial sistólica, gerada na **sístole ventricular**. Já na **diástole ventricular** ocorre queda da pressão arterial (pressão arterial diastólica), representado pelo menor valor. Para controlar essa pressão e impedir grandes flutuações, temos um sistema muito eficiente de regulação, a que ocorre a curto prazo e a que ocorre a longo prazo (GUYTON; HALL, 2011).

A regulação a curto prazo é feita pelo sistema nervoso simpático. Quando há uma queda na pressão arterial, o sistema nervoso central é sinalizado e então este sistema ativa o sistema nervoso simpático promovendo o aumento da frequência cardíaca, aumentando o volume de ejeção, pelo aumento da força de contração do coração. Neste processo também há o aumento da resistência vascular periférica, resultando ao final no aumento da pressão arterial aos níveis normais (BERNE; LEVY, 2009).

BARORRECEPTORES

Para que esta regulação ocorra, são necessários a presença e atuação dos **barorreceptores**. Esses barorreceptores apresentam alta sensibilidade às variações de pressão e ficam localizados nas paredes do seio carotídeo e do arco aórtico (BERNE; LEVY, 2009).

Eles informam os centros vasomotores cardiovasculares no tronco encefálico sobre essas variações de pressão, por meio do nervo do seio carotídeo (quando o barorreceptor carotídeo for sensibilizado) ou do nervo vago (quando o barorreceptor aórtico for sensibilizado) e assim permitem esse controle de pressão (Figura 10) [(GUYTON; HALL, 2011)].

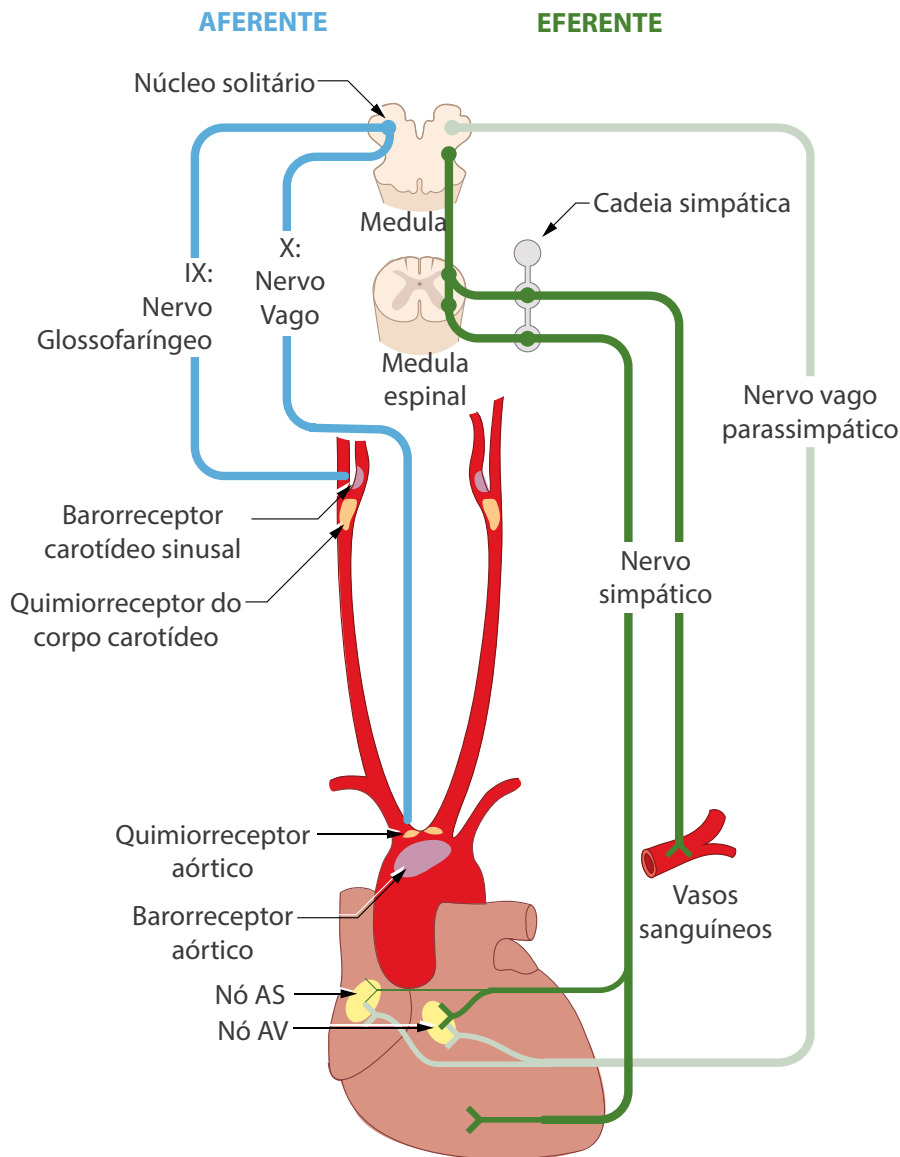


Figura 10 - Pressão a curto prazo por meio dos barorreceptores.

Descrição de imagem: a figura representa as principais estruturas que fazem parte da regulação da pressão a curto prazo, tanto nas vias aferentes quanto eferentes. Está representado acima, no topo da figura, o núcleo solitário (estrutura em forma de H, na cor bege). Dele partem várias linhas verticais para baixo. Do lado esquerdo, temos duas linhas representando as vias aferentes (linhas verticais azuis) que se conectam ao seio carotídeo e à aorta (estrutura tubular vermelha) pelos nervos glossofaríngeo e nervo vago, respectivamente. Do lado direito, temos as linhas verticais verde e cinza representando as vias eferentes. Do núcleo solitário saem as linhas verdes que se conectam ao sistema simpático, através da medula espinal, e dos nervos simpáticos chega aos vasos (tubo pequeno de cor vermelha) e ao nó sinoatrial e nó atrioventricular (representados por botões amarelos no coração). Estes botões também recebem inervação (linha cinza) do nervo vago parassimpático.

Os barorreceptores respondem quanto ao aumento ou diminuição da pressão, certo? Porém também são considerados como “mecanorreceptores”, porque por estiramento podem perceber principalmente o **aumento de pressão**.



ZOOM NO CONHECIMENTO

Quando a informação passar dos nervos ao tronco encefálico as informações serão associadas no bulbo, que promoverá modificações na atividade de vários centros cardiovasculares, aumentando ou diminuindo o fluxo eferente dos sistemas nervosos simpático e parassimpático. Enquanto o parassimpático provocará a diminuição da frequência cardíaca, o fluxo simpático aumentará a frequência cardíaca, aumentará a contratilidade e volume sistólico, promoverá a vasoconstrição e venoconstrição (BERNE; LEVY, 2009).

Já a regulação a longo prazo depende dos **rins**, que regulam a pressão pelo volume sanguíneo. Este controle se dá pelo mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona.

É um reflexo mais lento que o barorreceptor, pois depende de ação hormonal e age em resposta à diminuição da pressão arterial. Vamos hipotetizar então uma queda de pressão, como demonstrado na Figura 2.

Isso leva à diminuição do funcionamento renal que é percebido pelos mecanorreceptores das arteríolas aferentes do rim. Após isso, a pró-renina é então convertida em renina nas células justaglomerulares, e uma vez na corrente sanguínea, converte angiotensinogênio em angiotensina I.

A **angiotensina I** tem pouca atividade e então, ao circular pelo sangue passa a ser convertida em **angiotensina II**, por meio da enzima ECA (Enzima Conversora de Angiotensina). A **angiotensina II** age na zona glomerulosa do córtex supra renal, promovendo a secreção de aldosterona. Este, por sua vez, atua sobre as células principais do túbulo renal distal e ducto coletor aumentando a reabsorção de sódio, levando ao aumento do líquido extracelular e volume sanguíneo.

A **angiotensina II** também age no hipotálamo, aumentando a sede e a ingestão de água, além de estimular a secreção do hormônio antidiurético, que aumenta a reabsorção de água nos ductos coletores, e estimular a vasoconstrição das arteríolas, reequilibrando assim a pressão arterial (CONSTANZO, 2012).

O **angiotensinogênio** (proteína plasmática produzida pelo fígado) e a ECA - enzima conversora de angiotensina - (produzida pelas células endoteliais) - estão sempre presentes no sangue. Porém é preciso a liberação de renina para a produção de angiotensina II que estimulará a glândula suprarrenal a produzir aldosterona. Assim, a concentração de renina está diretamente relacionada à concentração de angiotensina II.

Segue um fluxograma, a seguir, que pode ajudar no seu entendimento:

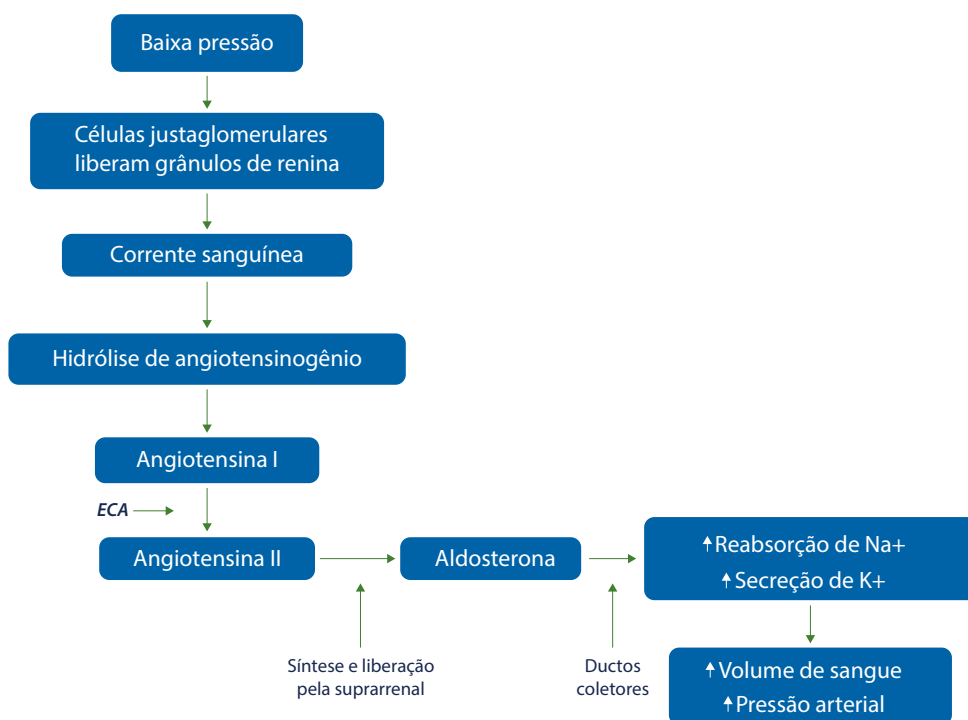


Figura 11 - Fluxograma do funcionamento do aparelho justaglomerular para controle de pressão
Fonte: a Autora.

Descrição de imagem: a figura representa as etapas (representadas por quadros escritos dentro) do controle da pressão a longo prazo - mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona. Sob baixa pressão, as células justaglomerulares liberam renina que caem na corrente sanguínea. Lá encontram o angiotensinogênio circulante, permitindo sua conversão em angiotensina I. Esta, rapidamente é convertida em angiotensina II, pela ECA, substância essa produzida no endotélio dos vasos e que fica circulante também no sangue. A angiotensina II é direcionada à glândula suprarrenal e lá estimula a secreção de aldosterona. A aldosterona cai na corrente sanguínea e é direcionada aos ductos coletores renais para que assim possa permitir um aumento da reabsorção de sódio e secreção de potássio e, com isso, gerar um aumento de volume sanguíneo e aumento da pressão arterial.

Quando estudamos a frequência cardíaca (FC) e o volume sanguíneo (VS), podemos inferir então sobre o débito cardíaco (DC). O DC é calculado pelo produto da FC pelo VS (quantidade de sangue bombeado por batimento cardíaco). Logo, caso haja um aumento da FC e/ou do volume sistólico, pode haver um aumento do DC.

Enquanto a FC é influenciada, principalmente, pela atividade do sistema nervoso autônomo, em que o acionamento do sistema parassimpático resulta em diminuição e o simpático em aumento da FC, o volume sistólico depende de outros fatores. São eles: o enchimento das câmaras ventriculares; a resistência à saída do sangue do coração; e a força de contração do coração. Quanto maior o enchimento ventricular e maior a força de contração, maior será o volume sistólico (GUYTON; HALL, 2011).

SISTEMA LINFÁTICO

Agora que você já estudou todo o sistema cardiovascular, vamos terminar este tema de aprendizado falando brevemente sobre o **sistema linfático**. O sangue já discutimos ao longo deste tema e compõem o interior dos vasos sanguíneos, que permitem a circulação do coração para a periferia (arterial) e da periferia para o coração (venoso).

APROFUNDANDO

A linfa também está contida em vasos, no entanto, não são artérias, veias ou capilares, mas sim vasos especiais chamados de vasos linfáticos, e circula no sentido periferia para o coração. A linfa está contida nesses vasos em vários locais do corpo e se dirige ao coração em que se mistura ao sangue, passando a fazer parte deste.

Podemos dizer que a linfa é considerada um ultrafiltrado com composição semelhante à do plasma sanguíneo, diferindo apenas na concentração de proteínas, que é mais baixa. O sistema linfático é um sistema aberto, já o circulatório é um sistema fechado.

Podemos verificar importantes funções do sistema linfático, listados a seguir:

1. Promover a contínua drenagem dos metabólitos, catabólitos e água dos espaços intersticiais.
2. Reintegrar as proteínas ao sangue.
3. Manutenção de baixa pressão hidrostática no LEC para novas filtrações, absorção de substâncias não absorvíveis pelos capilares venosos.

4. Conduzir ao sangue os elementos que atravessam a mucosa intestinal no processo de digestão.
5. Defender o organismo das agressões de bactérias e agentes tóxicos do interstício conduzindo-os para linfonodos onde sensibilizam o organismo ou são destruídos.
6. Conduzir as imunoglobulinas absorvidas pelo recém-nato.
7. Conduzir as imunoglobulinas produzidas pelos linfonodos dos adultos e os linfócitos para a corrente circulatória.

Anatomicamente, podemos dizer que o sistema linfático é dividido em capilares linfáticos (vasos de paredes finas), vasos pré-coletores (intermediam capilares e vasos linfáticos), sistema de vasos linfáticos (conduzem a linfa dos capilares linfáticos até a corrente sanguínea), ductos linfáticos e linfonodos ou gânglios linfáticos (pequenas estruturas ovais interpostas no trajeto dos vasos linfáticos que tem como função criar uma barreira ou filtro contra a penetração de micro-organismos, toxinas ou substâncias estranhas e/ou nocivas ao organismo na corrente sanguínea).

Segundo Marques e Silva (2020), podemos destacar 3 três órgãos, o baço (participa da resposta imune através da formação de linfócitos), as tonsilas (funciona como barreira contra micro-organismos da região oral e faríngea) e o timo (atua no desenvolvimento do sistema imunológico, instruindo os linfócitos T e tornando-os imunocompetentes).

NOVOS DESAFIOS

Esclarecemos os fatores preponderantes do sistema cardiovascular, como o que está envolvido no seu funcionamento, assim como a estrutura morfofuncional do coração e vasos são necessários para que em situações como as que você observou no caso clínico do início deste tema de aprendizado, você possa colaborar de maneira mais eficaz na orientação de um melhor tratamento que qualifique a vida deste paciente. Ou até mesmo nas formulações de medicamentos adequados às diferentes situações que podem estar ligadas às alterações cardiovasculares, ou uma leitura mais adequada de um eletrocardiograma e assim poder melhor colaborar para a sobrevida do envolvido

VAMOS PRATICAR

1. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) atua sobre a regulação do sistema cardiovascular e está associado ao sistema renal. Sobre este sistema de regulação, assinale a alternativa correta:
 - a) O SRAA responde às alterações específicas de alta pressão.
 - b) O SRAA inicia seu processo pela liberação de renina, que atua diretamente na liberação de aldosterona.
 - c) A angiotensina I é pouco ativa, sendo então rapidamente convertida em angiotensina II, que pode atuar para promover a liberação de aldosterona.
 - d) O SRAA é um sistema de regulação da pressão a curto prazo, já que envolve uma série de hormônios.
 - e) A renina pode ser liberada por quase todas as células renais para promover o controle de pressão.

2. O coração é um sistema de bombas e válvulas que atua diretamente na circulação sanguínea, conhecidas como pequena e grande circulação. Sobre esse sistema de valvas ou válvulas, assinale a alternativa correta:
 - a) As valvas atrioventriculares estão localizadas entre os ventrículos e as artérias.
 - b) As valvas semilunares estão localizadas entre o átrio e o ventrículo.
 - c) Todas as válvulas servem para separar o ventrículo esquerdo e a aorta.
 - d) As valvas que separam o átrio esquerdo do ventrículo esquerdo são as válvulas bicúspides ou mitral.
 - e) A valva aórtica que fica entre o átrio direito e o ventrículo direito são as válvulas tricúspide.

3. O sistema cardiovascular que engloba coração e vasos apresenta-se formado por uma rede de circuitos importantes, que envolvem estruturas diversas e interligadas. Sobre este sistema, assinale a alternativa correta:
 - a) Os barorreceptores apresentam baixa sensibilidade às variações de pressão e ficam localizados apenas nas paredes do seio carotídeo.
 - b) A informação enviada dos barorreceptores chega aos centros vasomotores cardiovasculares no tronco encefálico, por meio do nervo do seio carotídeo, quando o barorreceptor aórtico for sensibilizado.
 - c) A informação enviada dos barorreceptores chega aos centros vasomotores cardiovasculares no tronco encefálico, por meio do nervo vago, quando o barorreceptor carotídeo for sensibilizado.
 - d) Durante a diástole ocorre o enchimento dos ventrículos, que aumenta o volume de cada um deles para 120 mL. Este volume é chamado de volume diastólico final.
 - e) À medida que os ventrículos se enchem durante a diástole, o volume aumenta para aproximadamente 70.

REFERÊNCIAS

CONSTANZO, L.S. *Fisiologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

LEMOS, L.C. *et al.* Síndrome da apneia obstrutiva do sono em motoristas de caminhão. **J Bras Pneumol.**, v. 35, n. 6, p. 500-506, 2009.

RAFF, H.; LEVITZKY, M. G. **Fisiologia médica**. [S. l.]: AMGH Editora, 2012.

SARAIVA, R. A. Mecânica Respiratória e Controle da Ventilação. **Rev Bras Anesthesiol.** v. 46, n. 3, p. 164-174, 1996.

SBNEP. Diretriz para terapia nutricional no paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**, 2011.

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

WIDMAIER,, E. P. *et al.* **Vander - Fisiologia Humana**. 14. ed. [S. l.]: Grupo GEN, 2017.

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

1. Opção C.

- a) O SRAA responde às alterações específicas de baixa pressão.
- b) O SRAA inicia seu processo pela liberação de renina que atua no aumento da concentração de angiotensina I, angiotensina II e, posteriormente, a liberação de aldosterona.
- c) A angiotensina I é pouco ativa, sendo então rapidamente convertida em angiotensina II que pode atuar para promover a liberação de aldosterona, essa atuação depende do sistema renal das células justaglomerulares e também da suprarrenal.
- d) O SRAA é um sistema de regulação da pressão a longo prazo, já que envolve uma série de hormônios.
- e) A renina é liberada pelas células justaglomerulares renais para promover o controle de pressão.

2. Opção D.

- a) As valvas atrioventriculares estão localizadas entre o átrio e o ventrículo.
- b) As valvas semilunares estão localizadas entre os ventrículos e as artérias.
- c) As válvulas que separam o átrio direito e o ventrículo direito são as válvulas tricúspide.
- d) As valvas que separam o átrio esquerdo do ventrículo esquerdo são as válvulas bicúspides ou mitral.
- e) A valva aórtica fica entre o ventrículo esquerdo e a aorta.

3. Opção D.

- a) Os barorreceptores apresentam alta sensibilidade às variações de pressão e ficam localizados nas paredes do seio carotídeo e do arco aórtico.
- b) A informação enviada dos barorreceptores chega aos os centros vasomotores cardiovasculares no tronco encefálico, por meio do nervo do seio carotídeo (quando o barorreceptor carotídeo for sensibilizado).
- c) A informação enviada dos barorreceptores chega aos centros vasomotores cardiovasculares no tronco encefálico, por meio do nervo vago (quando o barorreceptor aórtico for sensibilizado).
- d) Durante a diástole ocorre o enchimento dos ventrículos, que aumenta o volume de cada um deles para 120 mL. Este volume é chamado de volume diastólico final.
- e) À medida que os ventrículos se esvaziam durante a sístole, o volume diminui para aproximadamente 70 mL.



TEMA DE APRENDIZAGEM 5

FISIOLOGIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

MINHAS METAS

- Discutiremos a estrutura e função da hemoglobina.
- Conhecer como realiza o transporte dos gases que fazem parte da respiração: o oxigênio e o gás carbônico.
- Exploramos o coeficiente respiratório dos nutrientes e suas interferências nas trocas gasosas.

INICIE SUA JORNADA

Neste tema de aprendizagem, discutiremos a estrutura e função da hemoglobina, como ela está inserida na célula sanguínea e como pode realizar o transporte dos gases que fazem parte da respiração: o oxigênio e o gás carbônico. Também será explorado o coeficiente respiratório dos nutrientes e suas interferências nas trocas gasosas.



PLAY NO CONHECIMENTO

Já ouviu falar de DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica)? Sabe o que pode ocasionar e qual a sintomatologia? Qual sua relação com o processo respiratório estudado? Gostaria de saber mais sobre isso e as consequências para o corpo? Ouça esse podcast e entenda mais sobre o assunto.

DESENVOLVA SEU POTENCIAL

SISTEMA RESPIRATÓRIO

A respiração é um processo ritmado e que normalmente ocorre sem o pensamento consciente. Trata-se de um processo dependente de alguns fatores como concentração de oxigênio e gás carbônico, pH, e receptores específicos, os quimiorreceptores.

O processo respiratório sofre interferências também da dieta, principalmente, no que diz respeito a sua composição quanto a distribuição dos macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios) que a compõem, tendo em vista que cada nutriente tem diferentes coeficientes respiratórios.



Em estudos sobre o efeito da composição de dietas com diferentes concentrações de carboidrato versus gordura, imediatamente, após a refeição, verificou-se que dietas com oferta calórica proveniente de carboidratos aumentam a produção de CO_2 e do coeficiente respiratório, levando ao incremento do trabalho respiratório. Isso é muito comum em pacientes com **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)**, que com maior consumo de carboidratos tem um quociente respiratório bem maior do que os lipídios e proteínas, fazendo com que estes façam dispneia e, consequentemente, tenham insuficiência respiratória, tornando-os intolerantes ao esforço ou atividade física (SBNEP, 2011).

Para entender o processo respiratório faremos antes uma pequena revisão anatômica do sistema respiratório. As estruturas destacadas na Figura 1 estão entre as estruturas essenciais para o **movimento respiratório**, e cada porção tem uma importância ímpar para que a respiração pulmonar possa ocorrer normalmente.

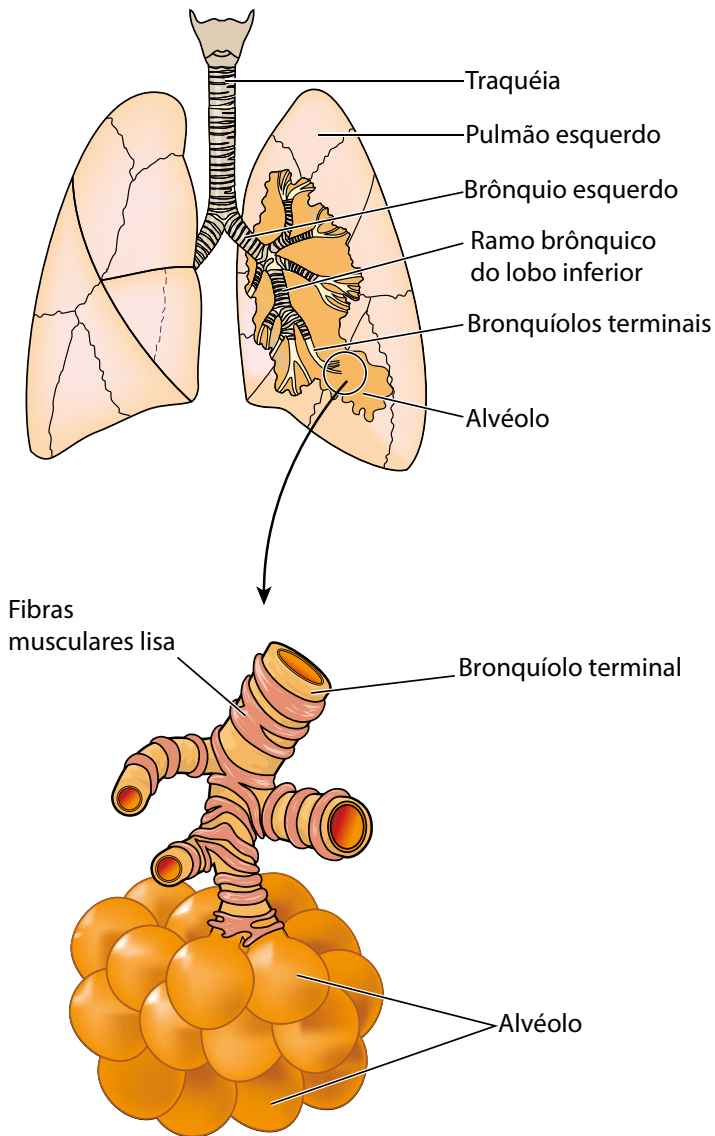


Figura 1 - Estrutura anatômica das vias aéreas inferiores / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: imagem ilustra as estruturas do sistema respiratório. Acima, temos uma imagem dos pulmões (2 estruturas alongadas e alaranjadas), conectados ao tubo da traquéia (tubo mais grosso na vertical) por dois outros tubos, os brônquios, formando um V invertido. Esses dois tubos, cada um adentra em um pulmão. O pulmão esquerdo está seccionado mostrando internamente sua constituição. O brônquio esquerdo se ramifica em tubos mais finos chamados de bronquíolos. Estes se ramificam mais formando os bronquíolos terminais. Nas pontas desses bronquíolos terminais, temos os alvéolos. Uma destas pontas foi destacada e é ampliada para melhor visualização dos alvéolos. Destaca-se neste aumento a presença de fibras musculares lisas em volta dos bronquíolos terminais (filamentos rosas que abraçam os bronquíolos terminais). Nas pontas desses bronquíolos aparecem estruturas arredondadas alaranjadas, os alvéolos que juntos dão uma aparência de cachos de uva.

A passagem do ar pelo sistema respiratório está dividida em duas zonas: a **condutora**, por onde o ar passa; e a respiratória, onde ocorrem as trocas gasosas. A zona condutora é composta pelo nariz, nasofaringe, laringe, traqueia, brônquios, bronquíolos e bronquíolos terminais que possuem como principais funções a de filtrar, aquecer, umedecer e conduzir o ar para o interior dos pulmões e para os alvéolos.

Estas vias de condução são compostas por células secretoras de muco e células ciliadas, que pelo sistema de depuração mucociliar retêm e removem partículas inaladas.

As paredes das vias condutoras contêm **musculatura lisa** que recebe inervação simpática e parassimpática. Quando o nervo simpático é estimulado, ativa os receptores beta, causando relaxamento dos brônquios e dilatação das vias aéreas, por exemplo. No entanto, se houver estímulo parassimpático, haverá ativação dos receptores muscarínicos, causando contração e constrição das vias aéreas.

Mudanças de diâmetro das vias aéreas geram alterações de resistência destes tubos, mudando o fluxo de ar, que veremos mais adiante. É importante ressaltar que a zona condutora, por não conter os alvéolos (e, portanto, não fazer trocas gasosas), constitui o que chamamos de espaço morto anatômico, termo este que também veremos mais à frente (CONSTANZO, 2012).

APROFUNDANDO

A outra região do sistema respiratório é a zona respiratória, composta pelos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares, os sacos alveolares e alvéolos. Os bronquíolos respiratórios possuem constituição muscular e mucociliar, assim como ocorre na zona de condução. Já os ductos alveolares não possuem cílios e quase nenhuma musculatura lisa, terminando nos sacos alveolares e então revestidos pelos alvéolos.

Os **alvéolos** são evaginações, em formato de saco, que apresenta continuidade com as paredes dos bronquíolos respiratórios, ductos e sacos alveolares, como você pode ver na Figura 1. Compondo cada pulmão, temos cerca de 300 milhões de alvéolos e são neles que ocorrem as trocas gasosas (CONSTANZO, 2012).

Existem dois tipos celulares bem importantes nos alvéolos pulmonares, os pneumócitos tipo I e tipo II.

Os **pneumócitos tipo I** são células pavimentosas, que pela espessura fina permitem a ocorrência das trocas gasosas. Já os **pneumócitos tipo II** não são células para realização de trocas gasosas: são células esféricas que produzem o surfactante que ajuda a diminuir a tensão superficial dos alvéolos.



Além destes dois tipos celulares, também existem ainda os macrófagos, que ajudam na limpeza da região (Figura 2). Vale lembrar que os alvéolos não possuem cílios e, por isso, os macrófagos são importantes, já que não há como fazer a retenção de partículas pela falta desses cílios (GUYTON; HALL, 2011).



ZOOM NO CONHECIMENTO

Outra característica importante é a presença de capilares sanguíneos, que circunda cada alvéolo pulmonar e tem por função, captar o oxigênio e liberar o dióxido de carbono (CO_2) que se difundem pela membrana alveolar, uma membrana com 0,4 a 2,0 micrômetro de espessura (GUYTON; HALL, 2011).

Entre a **membrana alveolar** e a **membrana do capilar**, existe ainda um estreito espaço intersticial. A associação entre alvéolos pulmonares e vasos sanguíneos (capilares) propicia a hematose pulmonar, o processo químico-molecular das trocas gasosas.

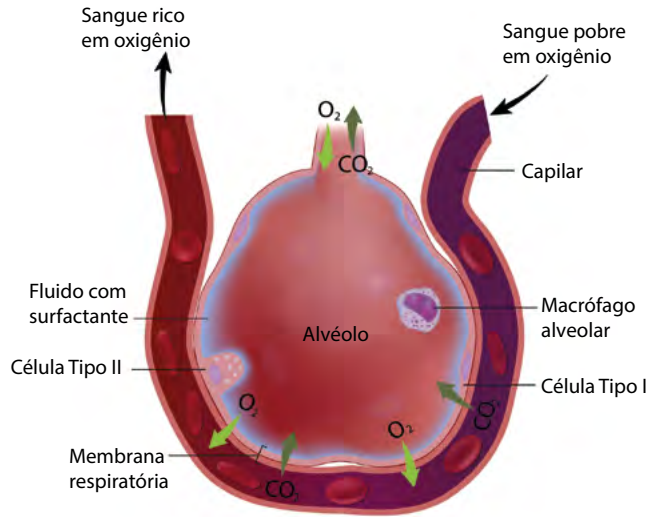


Figura 2 - Estrutura de um alvéolo / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a imagem ilustra a estrutura de um alvéolo (círculo vermelho em formato de bexiga). A parte superior do alvéolo (bico da bexiga) mostra a entrada de oxigênio ou O_2 (seta verde voltada para o interior do alvéolo) e saída de gás carbônico ou CO_2 (seta preta voltada para fora do alvéolo). Ainda se destacam dentro do alvéolo os macrófagos (célula arredondada azul com núcleo roxo) e os pneumócitos I (célula em formato de meia lua na periferia do alvéolo) e II (célula em formato de meia lua maior, também na periferia do alvéolo), com surfactante (sombreado azul na periferia do alvéolo). O alvéolo está circundado pelo capilar sanguíneo (metade esquerda do tubo está vermelho vivo representando o sangue rico em oxigênio e a outra metade, se encontra mais azulada representando o sangue rico em gás carbônico), em que circulam as hemácias (estruturas ovais vermelhas dentro do capilar). Neste capilar mostra a captação e O_2 dos alvéolos (seta verde clara saindo do alvéolo na porção mais avermelhada e entrando no capilar) e saída do CO_2 (seta verde escura saindo do capilar na porção mais azulada e entrando no alvéolo).

Resumindo as zonas anatômicas do sistema respiratório e quantificando cada estrutura, temos a seguinte organização (Quadro 1):

SISTEMA	ÓRGÃO/ESTRUTURA	QUANTIDADE?
Zona condutora	Traqueia	1
	Brônquios	2
	Bronquíolos	8 a 16
	Bronquíolos terminais	32 a 6x104

Zona respiratória	Bronquíolos respiratórios	6x10 ⁴ a 5x10 ⁵
	Ductos alveolares	5x10 ⁵
	Sacos alveolares	8x10 ⁶

Quadro 1 - Organização do sistema respiratório em zonas de condução e respiração / Fonte: a Autora.

Como você pode perceber, conforme os tubos vão se ramificando a quantidade deles aumenta até que se chegue nos milhões de alvéolos presentes internamente a cada pulmão. Baseado na anatomia dos sistemas respiratórios, podemos perceber que o processo de respiração é complexo e engloba quatro eventos principais, destacados a seguir:

VENTILAÇÃO PULMONAR
Renovação cíclica do gás alveolar pelo ar atmosférico.
DIFUSÃO
Difusão do oxigênio e do dióxido de carbono entre os alvéolos e o sangue.
TRANSPORTE
Transporte, no sangue e nos líquidos corporais, do oxigênio (dos pulmões para as células) e do CO ₂ (das células para os pulmões).
REGULAÇÃO
Regulação da ventilação e de outros aspectos da respiração.

Vamos entender cada um destes processos?

A **ventilação pulmonar**, como mencionado anteriormente, é a renovação cíclica do gás alveolar pelo ar atmosférico, ou seja, é o movimento do ar para dentro e para fora dos pulmões por meio de um gradiente de pressão que ocorre entre os pulmões e a atmosfera. Esta ventilação é garantida pelos movimentos de inspiração e expiração.

A inspiração é um movimento ativo da respiração, em que os músculos intercostais e do diafragma se contraem, o volume pulmonar aumenta, a pressão interna diminui e o ar entra. Já a expiração é um movimento passivo da respiração em que os músculos intercostais e o diafragma relaxam, o volume pulmonar diminui e a pressão interna aumenta, para o ar sair (Figura 3) [(GUYTON; HALL, 2011)].

Quando ocorre a atividade muscular, a execução dos movimentos resulta em mudanças no volume da cavidade torácica, que leva às mudanças das pressões conhecidas como intrapulmonar e intrapleural, permitindo a movimentação do ar da região de alta pressão para região de baixa pressão.

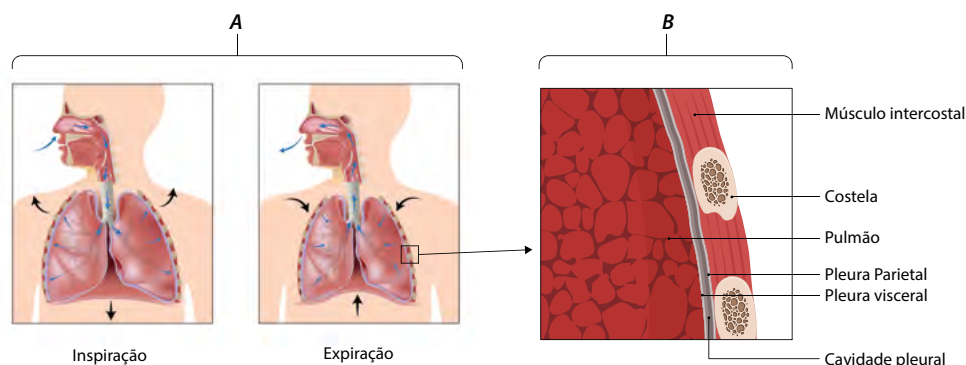


Figura 3 - Inspiração e expiração pulmonar.

Descrição da Imagem: a imagem ilustra dois homens numa vista lateral, da cabeça ao tronco. No primeiro homem é apresentada a inspiração. O ar (em azul) entra pelo nariz (seta azul voltada para o nariz), circula pelas vias superiores, até alcançar os pulmões que se inflam, empurrando a caixa torácica para fora e baixando o diafragma. No homem ao lado destaca-se a expiração, em que o ar (roxo) sai dos pulmões, que murcham, o diafragma se eleva e a caixa torácica se retrai, empurrando o ar para fora do nariz (seta roxa voltada para o meio externo).

Além do volume da caixa torácica, aquele que percebemos sua variação durante a inspiração e expiração, temos o volume pulmonar, que pode ser calculado em uma **espirometria**, por exemplo (GUYTON; HALL, 2011).

VOCÊ SABE RESPONDER?

Mas, o que seriam exatamente esses volumes?

Os volumes estão divididos em: volume corrente, volume inspiratório de reserva, volume expiratório máximo, volume residual e espaço morto. O volume corrente (VC) (Quadro 2) é o volume de ar que preenche os alvéolos, além do volume que preenche as vias aéreas. Estes dois volumes somados representam cerca de 500mL de VC.

O **volume inspiratório de reserva** (quadro 2) é o volume adicional de ar inspirado além do volume corrente, cerca de 3.000 mL, e isto pode ser conseguido quando se atinge a chamada inspiração máxima. Quando se têm a inspiração máxima, consequentemente, se tem a **expiração máxima**, medido pelo volume de expiração máxima (quadro 2), ou seja, o volume adicional de expiração além do VC, que é cerca de 1.100 mL.

Ainda temos o volume residual (VR) (quadro 2), que é o volume restante de gás nos pulmões, de aproximadamente 1.200 mL (CONSTANZO, 2012). Além destes volumes, ainda temos o chamado volume de espaço morto (quadro 2). Este é o volume de ar do nariz e/ou boca, traqueia, brônquios e bronquíolos, que é de cerca de 150 mL. Ou seja, trata-se do volume de ar das vias que não participa das trocas gasosas.

Vamos seguir para um exemplo prático: imagine uma inspiração de 500 mL de ar. Destes 500 mL, 150 mL ficam nas vias aéreas e 350 mL preenchem os alvéolos. Resumindo, temos a seguinte descrição:

Agora que você conhece os volumes, vamos abordar os três tipos de pressões envolvidas no processo de ventilação pulmonar, para depois podermos integrar todos os parâmetros envolvidos.

Uma das pressões envolvidas nos movimentos respiratórios é a **pressão pleural**, que ocorre entre a pleura pulmonar e a pleura da parede torácica (Figura 3b). Trata-se da pressão exercida pelo líquido – líquido pleural – que fica entre a pleura visceral (pulmonar) e a pleura parietal (parede torácica). Observa-se que esta pressão é negativa e, no início da inspiração, ela é cerca de $-5\text{cmH}_2\text{O}$, que é a quantidade de sucção necessária para manter os pulmões abertos no nível de repouso.

TIPO DE VOLUME	CARACTERÍSTICA	QUANTIDADE
VOLUME CORRENTE (VC)	Volume de ar que preenche os alvéolos e vias aéreas	500 mL
VOLUME INSPIRATÓRIO DE RESERVA (VIR)	Volume adicional de ar inspirado além do volume corrente	3.000 mL
VOLUME DE EXPIRAÇÃO MÁXIMA (VEM)	Volume adicional de expiração além do volume corrente	1.100 mL
VOLUME RESIDUAL (VR)	Volume restante de gás nos pulmões	1.200 mL
VOLUME DE ESPAÇO MORTO	Volume de ar das vias que não participa das trocas gasosas	150 mL

Quadro 3 - Tipos de volume existentes, suas características e quantidade / Fonte: a Autora.



APROFUNDANDO

Durante a inspiração normal, a expansão da caixa torácica traciona com uma força maior e isso cria uma pressão mais negativa ainda (-7,5 cmH₂O). Isso nos permite dizer que quando ela se torna mais negativa, o pulmão tende a se expandir e quando ela se torna menos negativa o pulmão tende a se retrair (GUYTON; HALL, 2011).

Já a **pressão alveolar** é a que ocorre no interior dos alvéolos pulmonares. Para isso, o ar precisa entrar nos pulmões e quando isso ocorre a pressão alveolar diminui abaixo da pressão atmosférica (-1 cmH₂O), provocando uma força que empurra o ar para dentro, ou seja, ele flui do local de maior para o local de menor pressão.

Essa pressão então é suficiente para puxar 0,5 litros de ar para dentro dos pulmões e, conseqüentemente, para os alvéolos. Já na expiração, as pressões são contrárias, ou seja, a pressão alveolar sobe para +1 cmH₂O, forçando os 0,5 litros de ar inspirado para fora dos pulmões (GUYTON; HALL, 2011).

E por último, temos a **pressão transpulmonar**, que é a diferença de pressão entre os alvéolos e as superfícies externas dos pulmões, as pleuras, ou seja, é a diferença entre as pressões pleural e alveolar. Quanto maior for a pressão transpulmonar, maior será a quantidade de ar que entra nos pulmões (CONSTANZO, 2012).

Seguindo a mesma ideia dos conceitos de volumes, temos, a seguir, no quadro 3, os conceitos das pressões para que você tenha uma ideia global das suas localizações e para que servem:

TIPO DE PRESSÃO	CARACTERÍSTICA	QUANTIDADE
PRESSÃO PLEURAL	É a pressão que ocorre entre a pleura pulmonar e a pleura da parede torácica	-5cmH ₂ O a -7,5 cmH ₂ O
PRESSÃO ALVEOLAR	É a pressão que ocorre no interior dos alvéolos pulmonares. Para isso, o ar precisa entrar nos pulmões	-1 cmH ₂ O a +1 cmH ₂ O
PRESSÃO TRANSPULMONAR	É a pressão resultada da diferença entre as pressões pleural e alveolar	

Quadro 3 - Tipos de pressão, suas características e quantidade / Fonte: a Autora.

Segundo Saraiva (1996), os **alvéolos** que ficam na parte superior dos pulmões têm maior volume do que os localizados na parte inferior. Para encher os pulmões, o volume de gás é direcionado aos alvéolos, e isso ocorre concomitantemente com o aumento da pressão transpulmonar.

A variação de volume de ar que entra dividido pela variação de pressão é conhecida como **complacência pulmonar**. É sabido que existem basicamente dois tipos de alvéolos, os de abertura rápida e os de abertura lenta.

Os alvéolos de abertura rápida têm pouca resistência ao fluxo de gás e, por isso, têm baixa complacência. Já os alvéolos de abertura lenta são o inverso, pois possuem alta resistência ao fluxo e alta complacência. Isso é importante para o estabelecimento destas diferenças de pressão.

Isso é importante para o estabelecimento destas diferenças de pressão

CICLO RESPIRATÓRIO

Agora que já vimos as diferentes pressões e volumes, vamos integrar esses pontos com o ciclo respiratório. Segundo Constanzo (2012), um ciclo respiratório normal é dividido em três fases: a de repouso, a inspiração e a expiração.

REPOUSO

A fase de repouso é o período entre os ciclos quando o diafragma está em posição de equilíbrio, ou seja, nenhum ar se move para dentro ou para fora dos pulmões. Logo, as pressões alveolar e atmosférica (boca e nariz) são equivalentes. Além disso, a pressão intrapleural é negativa ($-5 \text{ cmH}_2\text{O}$), como já vimos, pois ocorrem forças opostas entre os pulmões (que tentam colapsar) e a caixa torácica (que tenta expandir), de modo que gera uma pressão negativa no espaço intrapleural.

INSPIRAÇÃO

Na fase de inspiração, o diafragma contrai e isso faz com que o volume do tórax aumente. Como o volume dos pulmões aumenta, a pressão ali acaba diminuindo, e esta relação é conhecida como lei de Boyle. Quando metade do processo de inspiração tiver ocorrido, a pressão alveolar cai abaixo da pressão atmosférica ($-1 \text{ cmH}_2\text{O}$), e isso estimula o fluxo de ar para dentro dos pulmões, até que este processo ocorra por completo. Quando isso ocorre a pressão alveolar fica novamente igual à pressão atmosférica, dissipando o gradiente de pressão entre atmosfera e alvéolos, cessando o fluxo de ar para dentro dos pulmões (SILVERTHORN, 2017).

EXPIRAÇÃO

Por fim, há a fase de expiração, processo passivo, em que a pressão alveolar fica positiva, ou seja, maior que a pressão atmosférica. Isto ocorre porque as forças elásticas dos pulmões comprimem o maior volume de ar nos alvéolos. Quando essa pressão alveolar aumenta, o ar sai dos pulmões e o volume pulmonar retorna à sua capacidade residual funcional. Ao final da expiração todos os volumes retornam à condição de repouso e o sistema então pode iniciar um novo ciclo respiratório (SILVERTHORN, 2017).

Segundo Raff e Levitzky (2012), ao integrarmos a inspiração, expiração, volumes e pressões, temos um passo a passo de cada parte da mecânica respiratória. Pensando em inspiração, temos a seguinte sequência (é importante ressaltar que os passos 4 e 8 ocorrem simultaneamente):

1. o encéfalo inicia o comando respiratório;
2. os nervos conduzem o comando aos músculos inspiratórios;
3. o diafragma e músculos intercostais externos se contraem;
4. o volume torácico aumenta e a parede torácica se expande;
5. a pressão intrapleural torna-se mais negativa;
6. a pressão transmural alveolar aumenta;
7. os alvéolos se expandem;
8. a pressão alveolar diminui abaixo da pressão atmosférica à medida que o volume alveolar aumenta;
9. o ar flui para dentro dos alvéolos até a pressão alveolar entrar em equilíbrio com a pressão atmosférica.

A **expiração**, por ser um processo passivo, terá os seguintes comandos para promover a saída do ar, evidenciando que os passos 3 e 5 ocorrem ao mesmo tempo:

1. o encéfalo cessa o comando inspiratório;
2. os músculos inspiratórios relaxam;
3. o volume torácico diminui, tornando a pressão intrapleural menos negativa e assim diminuindo a pressão transmural alveolar;
4. a diminuição da pressão transmural permite o aumento da retração elástica alveolar, e com isso os alvéolos retornam aos seus volumes iniciais;
5. o volume alveolar diminuído aumenta a pressão alveolar acima da pressão atmosférica, permitindo um gradiente para o fluxo de ar;

6. o ar flui para fora dos alvéolos até que a pressão alveolar entre em equilíbrio com a pressão atmosférica.

**PENSANDO JUNTOS**

Até agora falamos dos processos de ventilação e mecânica respiratória e, em diversas ocasiões, citamos as trocas gasosas entre capilar e alvéolo e até mencionamos o transporte deles. Como realmente ocorrem essas trocas, quando os gases chegam aos alvéolos?

Primeiramente, vamos entender o processo de **difusão dos gases** nos pulmões.

Os pulmões são perfurados com sangue proveniente do ventrículo direito. Outro ponto importante a se lembrar é que os alvéolos estão rodeados de muitos capilares sanguíneos, isso permite que ocorram as **trocas gasosas** de oxigênio do alvéolo para o capilar pulmonar e de gás carbônico do sangue do capilar para o alvéolo.

O sangue do capilar pulmonar é direcionado ao lado esquerdo do coração (átrio) e se torna o sangue arterial sistêmico. Observando o fluxograma, a seguir (Figura 4), verifica-se que no ar inspirado seco, ou seja, o que vem do meio externo, a pressão do oxigênio é de 160 mmHg.

Ao chegar na **traqueia**, o ar se umidifica, reduzindo a pressão de oxigênio para 150 mmHg, já que houve uma diluição do oxigênio na água da traqueia umidificada. Ao chegar aos **alvéolos**, os valores da pressão de oxigênio e agora também os do gás carbônico, que até então era zero, se modificam. A pressão de oxigênio passa a ser de 100 mmHg, menor que a do ar inspirado e a pressão de gás carbônico passa a ser de 40 mmHg, maior que do ar inspirado, que era zero.

É preciso ficar claro para você caro aluno, que a mudança na pressão do oxigênio e gás carbônico alveolar ocorre porque o oxigênio do alvéolo é levado até o capilar e com o gás carbônico ocorre o inverso, ele sai do capilar e vai para o alvéolo.

Outro ponto a ser lembrado é que o sangue que entra nos capilares pulmonares é conhecido como **sangue venoso misto** (sangue que saiu dos tecidos e foi devolvido ao lado direito do coração), com uma pressão de oxigênio baixa (40 mmHg), já que os tecidos consumiram esse gás; e a pressão de gás carbônico é

alta (46 mmHg), já que os tecidos produzem esse gás e estão enviando ao sangue. Já o sangue que deixa os capilares é o sangue arterial sistêmico, altamente oxigenado, sendo que a pressão de oxigênio aqui é de 100 mmHg e a pressão de gás carbônico é de 40 mmHg (Figura 4).

Este sangue irá retornar ao lado esquerdo do coração para iniciar um novo ciclo (SILVERTHORN, 2017).

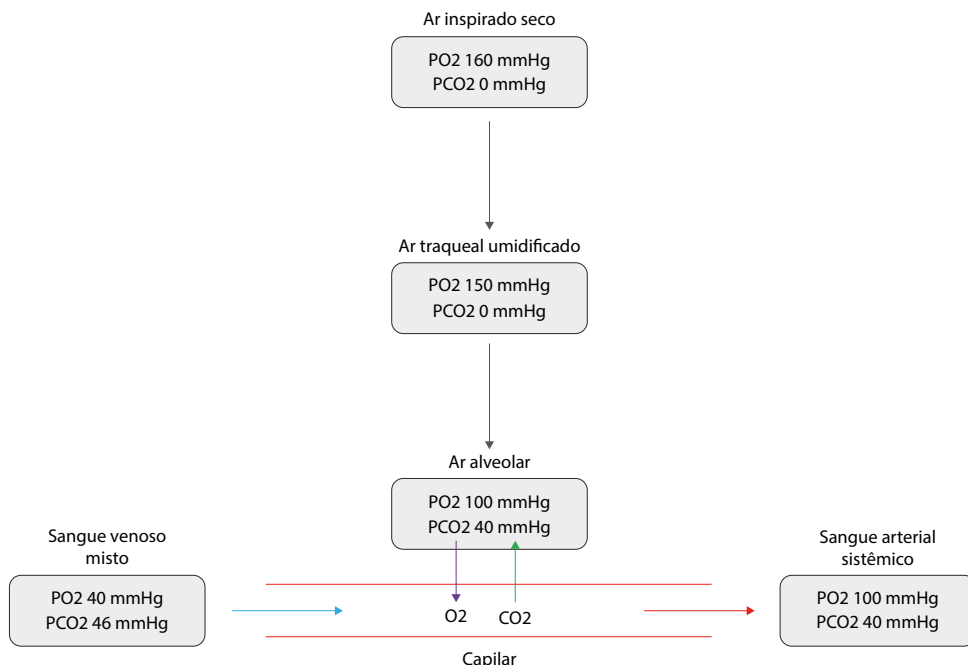


Figura 4 - Valores de pressão de gases no ar inspirado / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: iniciamos o fluxograma, com a entrada do ar seco com a pressão de oxigênio de 160 mmHg e de gás carbônico de zero. Ao chegar na traqueia (seta cinza para baixo), o ar se umidifica, reduzindo a pressão de oxigênio para 150 mmHg, a de gás carbônico não se altera, continuando a ser zero. Ao chegar aos alvéolos, os valores da pressão de oxigênio e agora também de gás carbônico, que até então era zero, se modificam, sendo a primeira de 100 mmHg e a segunda de 40mmHg. O oxigênio do alvéolo é levado (seta roxa) até o capilar (duas barras vermelhas que formam um tubo) e o gás carbônico realiza o inverso, ele sai do capilar e vai para o alvéolo (seta verde). No sangue venoso misto (sangue que saiu dos tecidos e foi devolvido ao lado direito do coração), a pressão de oxigênio baixa (40 mmHg) e a pressão de gás carbônico é alta (46 mmHg). Já no sangue arterial sistêmico, a pressão de oxigênio aqui é de 100 mmHg e a pressão de gás carbônico é de 40 mmHg.

Agora, vamos entender melhor o transporte de gases pelo sangue. O oxigênio é transportado de duas formas diferentes no sangue: de forma dissolvida e ligado à hemoglobina.

A quantidade de O_2 na forma dissolvida é baixa, cerca de 2% do total de oxigênio no sangue. É claro que esta quantidade é insuficiente para atender nossas demandas e, por isso, a maior parte, ou seja, os outros 98% são transportados ligados à hemoglobina (Hb).

Segundo Guyton e Hall (2011), a Hb é uma **hemeproteína**, presente nos eritrócitos, descoberta pelo fisiologista Seyler. Hemeproteína significa que há a associação de um grupo prostético heme contendo um átomo de ferro a cada uma das quatro cadeias de globina, sendo duas cadeias alfa e duas cadeias beta, em conformação de hélice (Figura 5).

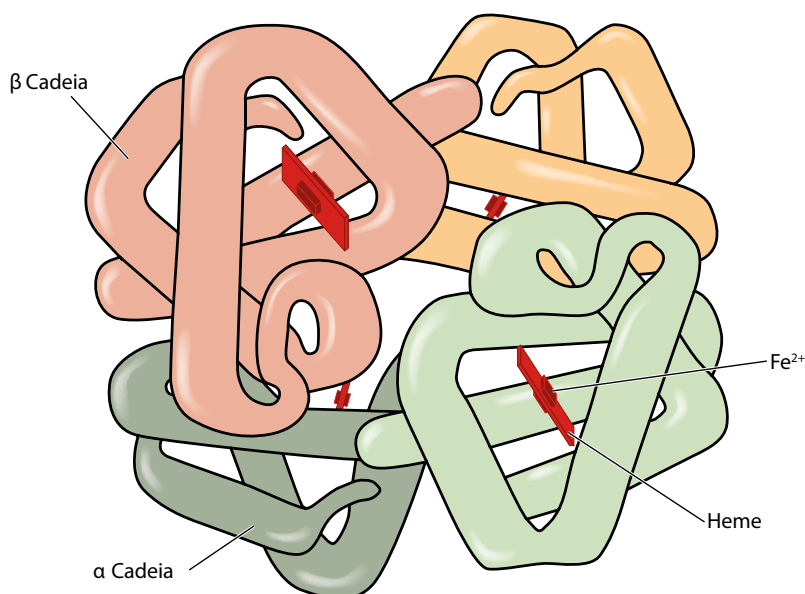


Figura 5 - Estrutura da molécula de hemoglobina (Hb) que mostra cadeias alfa e beta, grupos heme e átomos de ferro / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a imagem ilustra a conformação espacial da hemoglobina com quatro cadeias de globina, sendo duas betas, representados por dois tubos contorcido e entrelaçados, sendo uma rosa e um alaranjado, e duas alfas representados por dois tubos contorcido e entrelaçados, sendo um verde escuro e um verde claro. Retângulos vermelhos dentro dessas subunidades representam os grupos heme, destacando, em pontos vermelho escuro, os íons ferro.

Se você visualizar a Figura 5, irá perceber que existe por toda a molécula a presença de íons ferro (4 átomos). Cada um é responsável por se ligar a uma molécula de oxigênio (também pode transportar gás carbônico). É importante entender que o grupamento heme pode também se ligar a outros gases como o monóxido de carbono e o óxido nítrico e isso têm grande importância clínica.

Caso haja associação ao **monóxido de carbono**, por exemplo, isso representará alta **toxicidade** ao organismo e efeitos maléficos aos tecidos que o receberem. Já pela associação ao óxido nítrico, há um papel importante na **vasodilatação**.

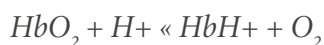
No entanto, a ligação mais importante e vital ainda é a ligação Hb-oxigênio, formando oxihemoglobina, e essa ligação se inicia pelas subunidades alfa. Isso se deve ao fato de as subunidades betas terem menor afinidade ao oxigênio em relação à alfa. Por ocasião da ligação da subunidade alfa ao oxigênio do grupo heme, ocorre uma mudança conformacional desta subunidade.

Isso favorece a ligação dos outros oxigênios nos sítios da proteína. Foi verificado que 1g de hemoglobina pode carregar até 1,34 ml de oxigênio. Nos capilares teciduais, há a difusão do oxigênio para o líquido intersticial e dele para as células. Como nas células o O_2 está sendo constantemente usado pelas mitocôndrias, por diferença de pressão (PO_2 é menor nas células pois está sendo constantemente consumido no processo de respiração celular) o O_2 se difunde para dentro das células. Vale lembrar que o O_2 transportado pela hemoglobina, se difunde, primeiramente, para o plasma e na sequência para o líquido intersticial (WIDMAIER *et al.*, 2017).

É importante lembrarmos que o oxigênio é essencial para produção de energia na cadeia respiratória, realizada pelas mitocôndrias. Logo é de grande valia que seja produzido em quantidade e forma adequada. Como produto da respiração celular, temos o CO_2 . Num indivíduo em repouso, o metabolismo gera aproximadamente 200 ml desse gás tóxico. Devido à baixa PCO_2 no sangue arterial, através dos capilares o CO_2 se difunde para sangue (WIDMAIER *et al.*, 2017).

Uma vez no sangue, o CO_2 pode ser transportado de várias formas: por meio da hemoglobina, como bicarbonato ou dissolvido no plasma. Durante o transporte via hemoglobina, o gás carbônico se liga ao grupo heme da hemoglobina para transportá-la dos tecidos periféricos para os pulmões.

Como parte do processo, primeiramente, ocorre a perda de oxigênio da oxihemoglobina, fazendo com que a hemoglobina se liga aos íons hidrogênio do meio, liberando o oxigênio, conforme a fórmula representativa a seguir:



O gás carbônico então pode se ligar ao grupamento heme da hemoglobina, para enfim ser transportado. O transporte do gás carbônico, sob a forma de carboxihemoglobina, corresponde a cerca de 10 a 20% do transporte deste gás. A maior parte do CO_2 transportado, no entanto, se faz sob a forma de bicarbonato (SILVERTHORN, 2017).

Essa reação é catalisada por uma enzima, a anidrase carbônica, e depende da presença de água na hemácia. A água se associa ao gás, formando o ácido carbônico, que se dissocia em íons hidrogênio e bicarbonato, sendo este último encaminhado ao plasma para ser transportado, conforme a fórmula representativa a seguir:



A terceira forma de transporte do CO_2 é livre no plasma. Esse gás é mais solúvel em água que o O_2 e por isso pode ser transportado pelo sangue tanto dissolvido no plasma quanto no citosol dos eritrócitos. Acredita-se, na verdade, que cerca de 7% do gás carbônico pode ser transportado de forma livre diretamente no plasma, 23% sob a forma de carboxihemoglobina e 70% sob a forma de bicarbonato (GUYTON; HALL, 2011).

O esquema, a seguir (Figura 6), mostra a integração das três formas de transporte do gás carbônico da célula para o pulmão e assim facilitar seu entendimento. Cabe ressaltar ainda que as trocas gasosas que dietas ricas em carboidratos, principalmente, simples, podem aumentar a produção de CO_2 e do **quociente respiratório** em pacientes com desnutrição proteico calórica (SBNEP, 2011).

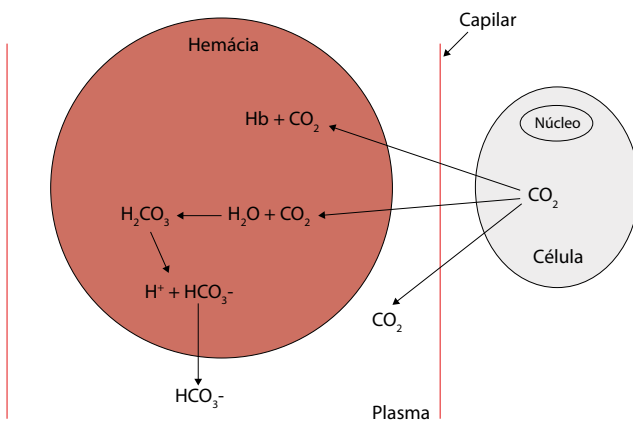


Figura 6 - Esquema das 3 formas de transporte do gás carbônico
Fonte: a Autora.

Descrição de imagem: a hemácia está representada pelo círculo vermelho interno ao capilar (linhas vermelhas na vertical) que contém o plasma. Ao lado da hemácia, temos a célula representada pelo círculo cinza com núcleo interno (círculo menor). Dentro da hemácia, temos o gás carbônico, representado pela sigla CO_2 . Este pode ser direcionado ao capilar sob três formas: a primeira é diretamente no plasma, a segunda e a terceira é dentro da hemácia, ou pela ligação com a hemoglobina (Hb), ou pela associação com água (H_2O), formando o ácido carbônico (H_2CO_3), que se dissocia em íons hidrogênio (H^+) e bicarbonato (HCO_3^-), este último sendo direcionado ao plasma.

E como todo esse processo de respiração é controlado? Tanto o volume corrente e as pressões, quanto a frequência de respirações são pontos-chave de regulação. Este controle ocorre dependente de quatro componentes: os quimiorreceptores de oxigênio, gás carbônico e pH; os mecanorreceptores nas articulações e pulmões; os centros de controle; e os músculos respiratórios.

Basicamente, o processo de regulação ocorre da seguinte forma: as diferentes pressões de gás carbônico e oxigênio, ou o próprio pH estimulam os quimiorreceptores e mecanorreceptores que se conectam aos centros respiratórios, ativando os músculos respiratórios, promovendo assim a ventilação (CONS-TANZO, 2012).

O fluxograma, a seguir, ilustra essa organização geral.

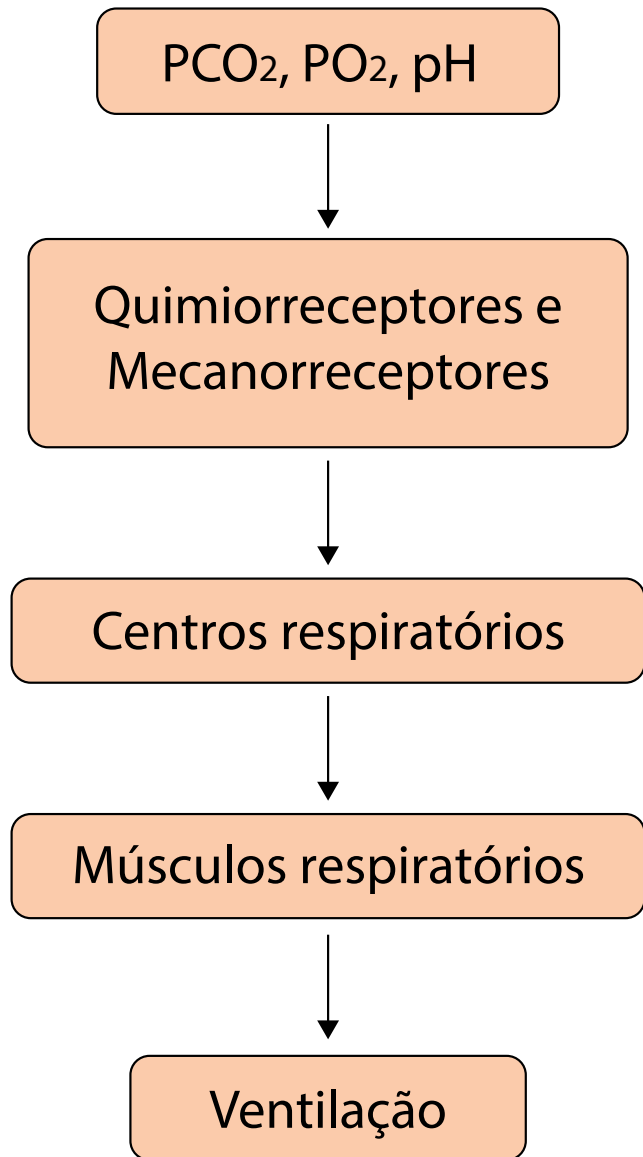


Figura 7 - Esquema da regulação da respiração
Fonte: a Autora.

Descrição de imagem: o fluxograma mostra a pressão de gás carbônico, pressão de oxigênio e o pH ativando (seta preta para baixo) os quimiorreceptores e mecanorreceptores, estes ativam os centros respiratórios, que acionam os músculos que promovem a ventilação.

Para facilitar sua compreensão, vamos abordar primeiramente os centros de controle, que ocorrem no tronco encefálico (Figura 8).

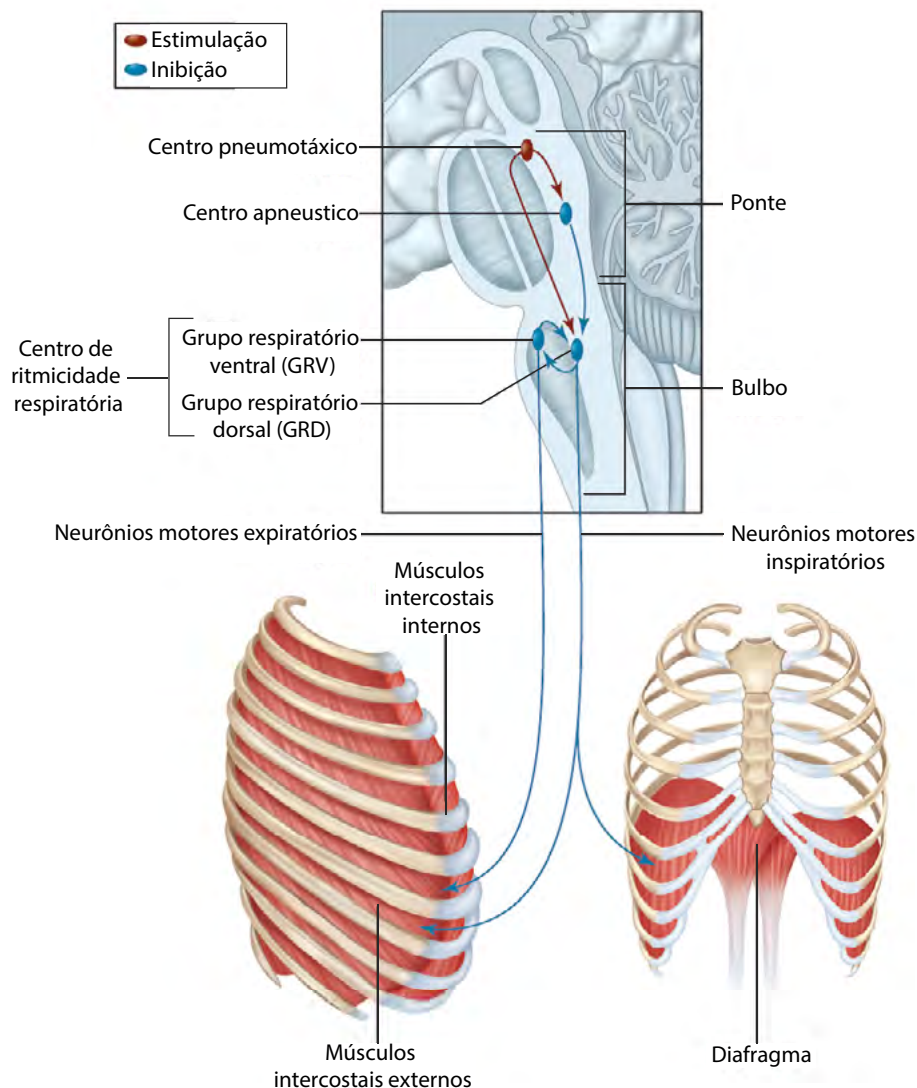


Figura 8 - Representação dos centros respiratórios bulbar e pontinho / Fonte: Widmaier *et al.* (2017).

Descrição de imagem: na parte superior da imagem, temos um corte do encéfalo, evidenciando o bulbo e a ponte. Internamente à ponte, temos em destaque o centro respiratório (círculo vermelho) que se conecta com o centro apneústico (círculo azul). Este então se conecta com o centro de ritmicidade respiratória, dividida em grupo ventral e dorsal, ambos no bulbo. Estes centros se conectam aos músculos intercostais externos que estão mostrados na imagem do tórax.

O **ciclo de inspiração e expiração** é controlado automaticamente por neurônios, que ficam no tronco **encefálico**, mais precisamente na ponte e bulbo. O centro respiratório do bulbo é formado por dois grupos neuronais: grupo respiratório dorsal e grupo respiratório ventral.

Estes grupos controlam o ritmo da respiração, ajustando a frequência de inspiração. O **grupo respiratório dorsal** é formado de neurônios inspiratórios, já o grupo respiratório ventral é formado tanto por neurônios inspiratórios quanto expiratórios. O **grupo respiratório dorsal** recebe as aferências, isto é, as informações provenientes dos nervos glossofaríngeo, sensibilizados pelos quimiorreceptores periféricos, e do nervo vago, através dos mecanorreceptores, discutidos a seguir, e envia eferências para os motoneurônios frênicos, no diafragma, e também para o grupo respiratório ventral.



APROFUNDANDO

Já o grupo respiratório ventral possui neurônios inspiratórios que enviam eferências para os músculos intercostais e escalenos e neurônios expiratórios, comandando os músculos abdominais. O funcionamento desses centros ainda está sendo elucidado, mas acredita-se que um ativador da inspiração central estimula as células do grupo respiratório dorsal (CONSTANZO, 2012).

Outro centro de controle é o centro respiratório pontino, dividido em centro pneumotáxico e centro apnêustico, sendo que ambos controlam a intensidade da respiração.

O **centro apnêustico**, refere-se à respiração anormal, ou seja, a respiração condicionada por inspirações prolongadas, e expirações curtas. A estimulação destes neurônios excita o bulbo produzindo um longo período de potenciais de ação no nervo frênico e acentuando assim a contração do diafragma. Por último, temos o **centro pneumotáxico**, conhecido por influenciar no processo respiratório, que impede a inspiração, limitando assim os potenciais de ação do nervo frênico. Este centro limita o volume corrente, regulando assim a frequência respiratória. Essa interrupção se dá por meio de variados estímulos químicos ou mecânicos enviados do centro pneumotáxico aos **centros bulbares** (SILVERTHORN, 2017).

Como ficou claro, para que os centros de controle processem cada informação, precisa recebê-la sensorialmente e enviar a informação de forma motora ao diafragma, por exemplo. Isto se dá por meio da captação da informação nos quimiorreceptores e mecanorreceptores. Os quimiorreceptores centrais (Figura 9) ficam no tronco encefálico e são sensíveis às mudanças de pH do líquido cerebrospinal (LCE).

VOCÊ SABE RESPONDER?

E qual a relação entre o LCE e a respiração?

Quando há diminuição do pH do LCE, há um aumento na frequência respiratória, chamada de **hiperventilação**, e assim, quando há aumento de pH no LCE há diminuição da frequência respiratória, ou seja, ocorre a hipoventilação e isso é sentido diretamente pelos quimiorreceptores (SILVERTHORN, 2017).

Além dos centrais, também existem os **quimiorreceptores periféricos** (Figura 9), localizados no arco aórtico e bifurcação da carótida do coração e que se sensibilizam ao oxigênio, ao gás carbônico e aos íons hidrogênio. São ativados mais intensamente em decorrência da diminuição da pressão de oxigênio e respondem a queda do pH por causa respiratória ou metabólica. No entanto, respondem fracamente ao aumento da pressão de gás carbônico (CONSTANZO, 2012).



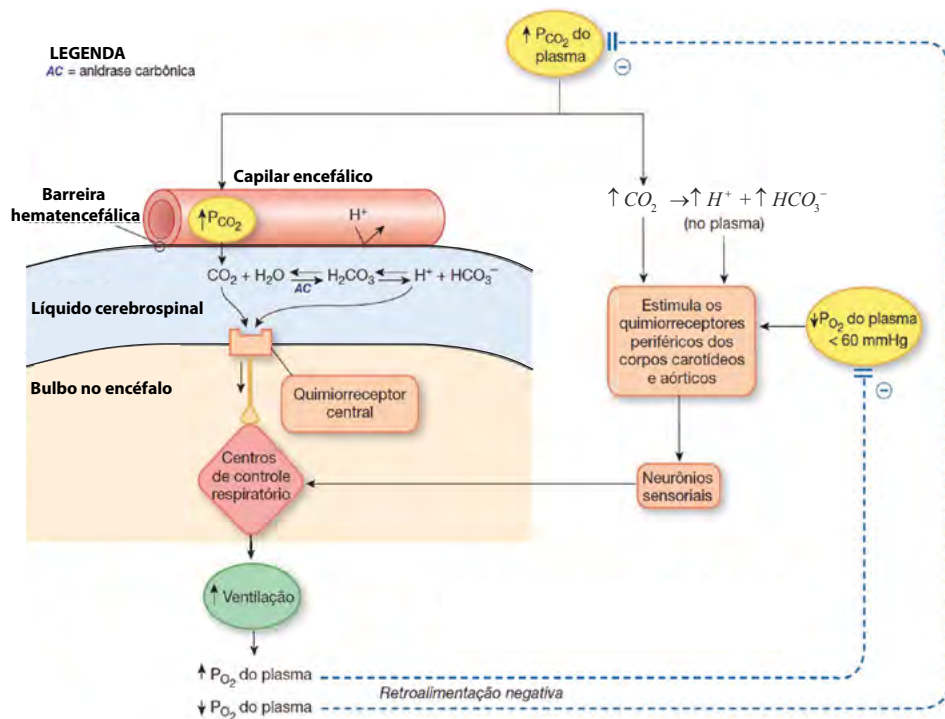


Figura 9 - Quimiorreceptores centrais e periféricos / Fonte: Silverthorn (2017, p. 584).

Descrição de imagem: a imagem mostra o capilar encefálico (tubo rosa), abaixo dele o líquido cefalorraquidiano (retângulo azul), entre eles está a barreira hematoencefálica. Abaixo do líquido cefalorraquidiano, temos o bulbo (retângulo amarelo). Com o aumento da pressão de gás carbônico do plasma, há um aumento dessa pressão dentro do capilar, que no líquido cefalorraquidiano permite a associação do gás carbônico com água formando ácido carbônico. Este último se dissocia em hidrogênio e bicarbonato. Os íons hidrogênicos e o gás carbônico são captados por quimiorreceptores centrais do bulbo e essa ligação ativa os centros de controle respiratório, permitindo o aumento da ventilação. Isso leva ao aumento da pressão de oxigênio do plasma. O gás carbônico aumentado também se dissocia em hidrogênio e bicarbonato que pode estimular os quimiorreceptores periféricos dos corpos carotídeos e aórticos, e isto ativa neurônios sensoriais e também ativam os centros de controle respiratório.

Resumindo, os níveis de oxigênio são detectados pelos quimiorreceptores periféricos da seguinte forma: conforme a pressão parcial de oxigênio diminui, os quimiorreceptores periféricos intensificam os estímulos nervosos para o centro respiratório, que responde prontamente aumentando a ventilação e os níveis de oxigênio.

Além destes quimiorreceptores, ainda, temos os **mecanorreceptores** nas articulações e pulmões, que enviam a informação ao centro inspiratório bulbar promovendo uma resposta coordenada, especialmente, durante o exercício físico. Esses mecanorreceptores são acionados no início do exercício para aumentar a ventilação (CONSTANZO, 2012).

Para facilitar seu entendimento veja, a seguir, uma integração dos componentes de regulação:

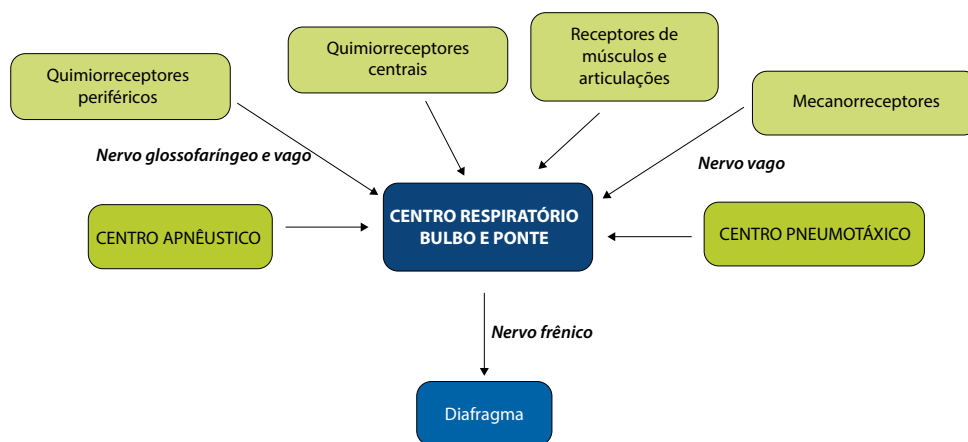


Figura 10 - Fluxograma da interação entre os componentes do centro respiratório bulbar e pontino
/ Fonte: a Autora.

Descrição de imagem: o mapa construído com quadros mostra ao centro o centro respiratório (bulbo e ponte) de onde partem setas que indicam os determinantes que atuam neste centro. Os determinantes são quimiorreceptores periféricos, ativos pelo nervo vago e glossofaríngeo, quimiorreceptores centrais, receptores de músculos e articulações, mecanorreceptores, ativados pelo nervo vago diafragma, ativado pelo nervo frênico, e os centros apnêustico e pneumotático.

Você já ouviu falar em jogadores de futebol terem dificuldade de respirar quando se deslocam a regiões de grandes altitudes, e que eles precisam ir dias antes do jogo para se adaptarem e não sofrerem no dia da partida? Pois bem, esse processo de falta de ar em grandes altitudes é conhecido como hipóxia. Cerca de 25% das pessoas que se deslocam para essas regiões apresentam algum tipo de mal-estar. Isto é ocasionado pois, apesar da pressão alveolar ser normal, a pressão de oxigênio que deixa os pulmões acaba sendo baixa, promovendo a falta de oxigênio nos tecidos corporais, gerando esse mal-estar.



INDICAÇÃO DE LIVRO

A vida no limite - A ciência da sobrevivência

Comentário do autor: o livro aborda a ciência da sobrevivência e os desafios que as pessoas podem enfrentar em ambientes hostis, tais como em grandes altitudes, sob intensa pressão, no calor e no frio extremos, na velocidade, no espaço. Nos dois primeiros capítulos, você encontrará conhecimentos e curiosidades sobre a vida nas alturas e a vida sobre pressão (fisiologia do mergulho), incluindo tanto as características do ambiente quanto sua influência sobre a fisiologia humana, principalmente envolvendo o sistema respiratório.



NOVOS DESAFIOS

Ao longo deste tema de aprendizagem, podemos compreender a importância do funcionamento respiratório. Entendemos como ocorre a captação dos gases, como são transportados, e quais os fatores determinantes para que gases possam se difundir de maneira correta.

Vimos também uma relação direta entre o bom funcionamento do sistema respiratório e cardiovascular e como eles estão interligados. Estes conhecimentos são muito importantes para que você profissional da saúde possa entender melhor sobre uma medicação que está sendo fornecida a um paciente, uma melhor nutrição para favorecimento e melhora de um quadro respiratório, um exame específico solicitado e como ele pode influenciar no diagnóstico.

Com base nas informações deste tema de aprendizagem, se faz viável um bom prognóstico para muitas das doenças respiratórias já elucidadas e assim uma melhora na qualidade de vida do indivíduo.

VAMOS PRATICAR

1. A hemoglobina é o principal transportador dos gases respiratórios. Sua composição é essencial para que ocorra a ligação do gás carbônico e/ou do oxigênio e sua difusão aos diferentes sistemas. Sobre os fatores que podem influenciar no sucesso dessa ligação, assinale a alternativa que melhor justifica essa associação:
 - a) Níveis de dióxido de carbono.
 - b) Níveis de oxigênio.
 - c) Disponibilidade de ferro.
 - d) pH sanguíneo.
 - e) Todas as alternativas.

2. Para o sucesso de um ciclo respiratório completo, 3 são as etapas envolvidas, a de repouso, a inspiração e a expiração. Fatores podem estimular cada etapa e estas podem sequenciar a evidência de um ciclo completo. Sobre este tema, assinale a alternativa correta:
 - a) A fase de repouso é um processo passivo, em que a pressão alveolar fica positiva, ou seja, maior que a pressão atmosférica.
 - b) A pressão intrapleural é positiva, de +5 cmH₂O, como já vimos, pois ocorrem forças opostas entre os pulmões (que tentam expandir) e a caixa torácica (que tenta colapsar), que gera uma pressão negativa no espaço intrapleural entre elas.
 - c) Forças elásticas dos pulmões comprimem o maior volume de ar nos alvéolos. Quando essa pressão alveolar aumenta, o ar sai dos pulmões e o volume pulmonar retorna à sua capacidade residual funcional.
 - d) Na fase de inspiração, o diafragma relaxa e isso faz com que o volume do tórax diminua. Como o volume dos pulmões diminui, a pressão ali acaba subindo.
 - e) A fase de expiração é o período entre os ciclos quando o diafragma está em posição de equilíbrio, ou seja, nenhum ar se move para dentro ou para fora dos pulmões.

VAMOS PRATICAR

3. Anatomicamente, podemos dividir o sistema respiratório em duas zonas, a de condução e a respiratória, e estas zonas estão ligadas diretamente à eficiência do processo de respiração. Sobre estas zonas, assinale a alternativa correta:
- a) A zona respiratória é composta pelo nariz, nasofaringe, laringe, traqueia, brônquios, bronquíolos e bronquíolos terminais.
 - b) As vias respiratórias são compostas por células secretoras de muco e células ciliadas, que removem qualquer partícula danosa inalada.
 - c) A zona de condução, por conter os alvéolos, e, portanto, fazer trocas gasosas, constitui o que chamamos de espaço morto anatômico.
 - d) A zona condutora é composta pelos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e os sacos alveolares.
 - e) Os pneumócitos tipo I são células pavimentosas e permitem a ocorrência das trocas gasosas. Já os pneumócitos tipo II são células esféricas que produzem o surfactante.

REFERÊNCIAS

CONSTANZO, L.S. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

LE MOS, L.C. et al. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono em motoristas de caminhão. **J Bras Pneumol.**, v. 35, n. 6, p. 500-506, 2009.

RAFF, H.; LEVITZKY, M. G. **Fisiologia médica**. [S.l.]: AMGH Editora, 2012.

SARAIVA, R. A. Mecânica Respiratória e Controle da Ventilação. **Rev Bras Anesthesiol.** v. 46, n. 3, p. 164-174, 1996.

SBNEP. Diretriz para terapia nutricional no paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**, 2011.

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Art-med, 2017.

WIDMAIER, E. P. et al. Vander - **Fisiologia Humana**. 14. ed. [S.l.]: Grupo GEN, 2017.

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

1. E.

Todos os fatores citados anteriormente são condizentes e podem favorecer a ligação da hemoglobina aos gases, ou seja, a disponibilidade dos gases e variações de pH.

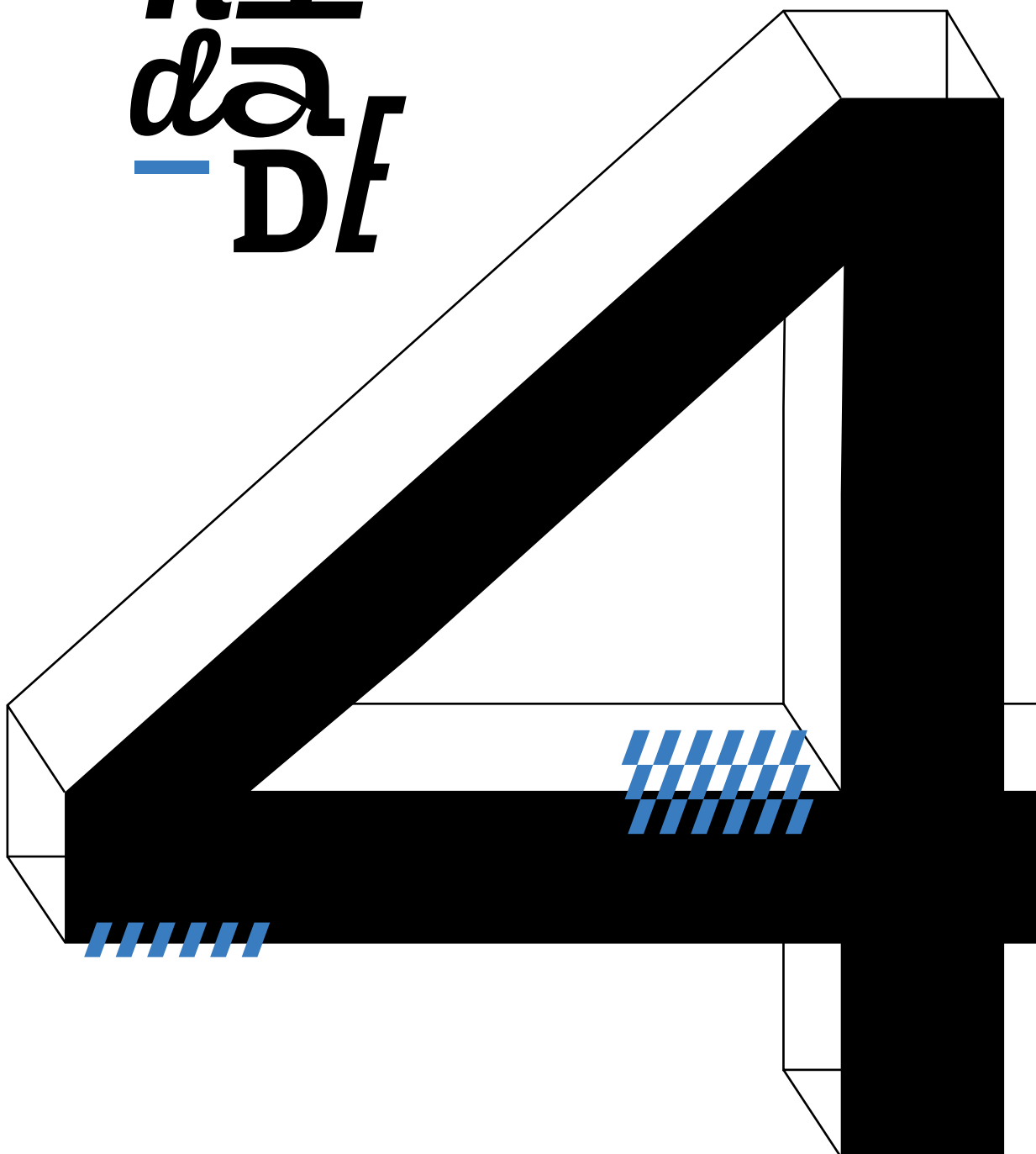
2. C.

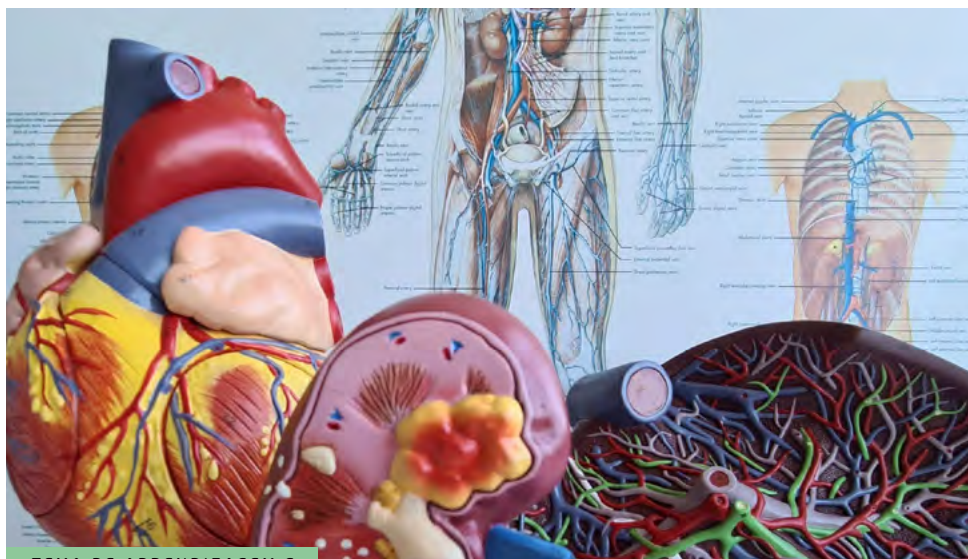
- a) A fase de repouso é o período entre os ciclos, quando o diafragma está em posição de equilíbrio, ou seja, nenhum ar se move para dentro ou para fora dos pulmões.
- b) A pressão intrapleural é negativa, de $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$, como já vimos, pois ocorrem forças opostas entre os pulmões (que tentam colapsar) e a caixa torácica (que tenta expandir), que gera uma pressão negativa no espaço intrapleural entre elas.
- c) Forças elásticas dos pulmões comprimem o maior volume de ar nos alvéolos. Quando essa pressão alveolar aumenta, o ar sai dos pulmões e o volume pulmonar retorna à sua capacidade residual funcional.
- d) Na fase de inspiração, o diafragma contrai e isso faz com que o volume do tórax aumente. Como o volume dos pulmões aumenta, a pressão ali acaba diminuindo.
- e) A fase de expiração, processo passivo, em que a pressão alveolar fica positiva, ou seja, maior que a pressão atmosférica.

3. E.

- a) A zona condutora é composta pelo nariz, nasofaringe, laringe, traqueia brônquios, bronquíolos e bronquíolos terminais.
- b) As vias de condução são compostas por células secretoras de muco e células ciliadas, que removem qualquer partícula danosa inalada.
- c) A zona de condução, por não conter os alvéolos, e, portanto, não fazer trocas gasosas, constitui o que chamamos de espaço morto anatômico.
- d) A zona respiratória é composta pelos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e os sacos alveolares.
- e) Os pneumócitos tipo I são células pavimentosas e permitem a ocorrência das trocas gasosas. Já os pneumócitos tipo II são células esféricas que produzem o surfactante.

**u
ni
da
-DE**





FISIOLOGIA DO SISTEMA RENAL

MINHAS METAS

- Entender sobre a estrutura do sistema urinário.
- Aprender sobre os líquidos e processo de filtração glomerular.
- Entender compreender a relação entre a formação de urina e o fluxo sanguíneo renal.

INICIE SUA JORNADA

Neste tema de aprendizagem, você entenderá sobre a estrutura do sistema urinário, com ênfase na porção renal, na qual contém o néfron. Você compreenderá como esta região está organizada e como cada parte contribui para a formação da urina, bem como aprenderá sobre os líquidos e processo de filtração glomerular. Entenderá também a relação entre a formação de urina e o fluxo sanguíneo renal, incluindo os processos de reabsorção, secreção e excreção do filtrado glomerular para a formação da urina. Por fim, aprenderá sobre a regulação renal dos íons, como sódio, potássio, magnésio, cloro, bicarbonato, para o controle do volume sanguíneo e o papel dos rins para o controle da pressão arterial a longo prazo.



EU INDICO

Vamos entender mais sobre a doença do século: a diabetes, os seus tipos, tratamentos e prevenções? Ouça esse podcast e descubra mais sobre esse tema tão atual.

DESENVOLVA SEU POTENCIAL

O **sistema urinário** pode ser considerado um dos nossos principais sistemas, que controlam o processo de filtração sanguínea. Por esse motivo qualquer descontrole, seja ele estrutural ou funcional pode desencadear problemas graves e até mesmo doenças que podem levar ao óbito.

VOCÊ SABE RESPONDER?

Como você poderia explicar a relação entre a diabetes e o descontrole renal? Como poderíamos explicar a grande quantidade de excreção de urina por pacientes acometidos por diabetes? Alguma modificação na coloração da urina pode ser observada? Podemos medir se essa urina apresenta variações de concentração de componentes?

Segundo Flor e Campos (2017), o **diabetes mellitus** destaca-se, atualmente, como uma importante causa de morbidade e mortalidade, atingindo 382 milhões de pessoas. Acredita-se, ainda, que aproximadamente 50% dos diabéticos desconhecem que têm a doença, a qual foi descoberta por volta de 100 a.C., até então determinada pela sua presença maior em homens, que apresentavam uma urina incessante e muito frequente.

Além disso, variações na coloração da urina poderiam determinar o **funcionamento renal**, visto que a urina variava entre a coloração amarelo-escuro, vermelha ou até mesmo preta. Embora hoje tenhamos testes muito mais específicos e complexos para determinação do funcionamento renal, ainda utilizamos a urina, como meio de detecção de presença de glicose e outros componentes, que podem ser compatíveis com diabetes e centenas de outras doenças.



APROFUNDANDO

O exame de urina é amplamente utilizado na clínica médica para avaliar desordens das vias urinárias. A vantagem para realização do exame de urina é que este exame possui baixo custo e é realizado de maneira rápida, confiável, precisa e segura, sendo amplamente utilizado para diagnóstico de patologias, triagens de populações assintomáticas, acompanhamento de doenças e verificação da eficácia do tratamento (RAMOS *et al.*, 2018).

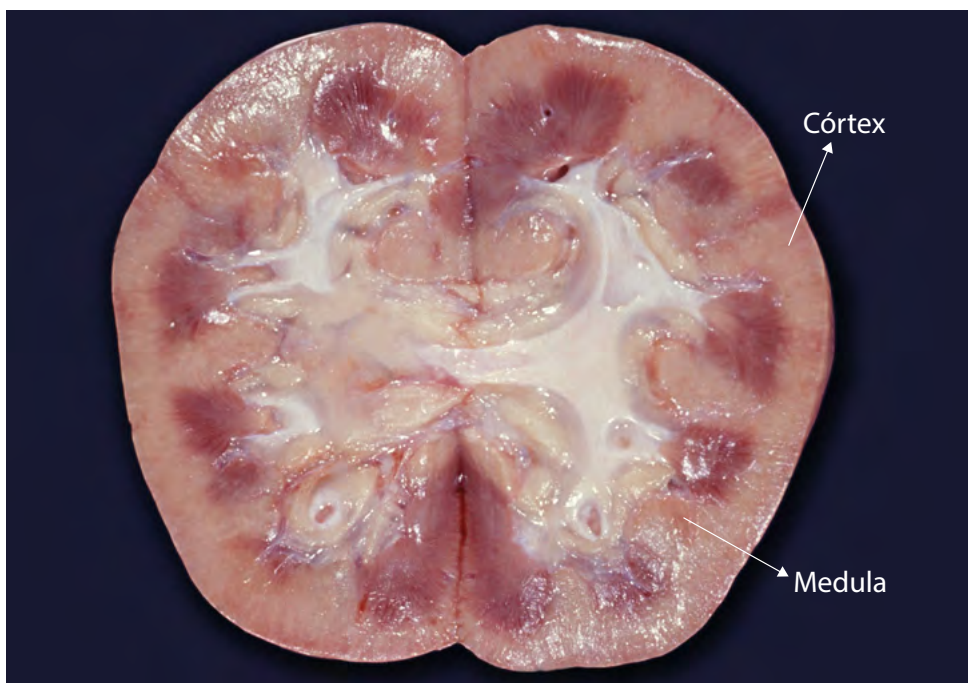
Imagine a seguinte situação hipotética: um paciente de 40 anos apresenta dor incessante no pé e não consegue andar direito. A dor se intensificou e isso fez com que o paciente procurasse ajuda médica. Após ser avaliado e com o resultado de alguns exames foi constatado que o paciente tinha gota. Qual a relação entre essa dor com o diagnóstico? Quais consequências podem haver caso ele não se trate corretamente? Que relação pode haver entre gota e sistema urinário?

Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia, a maioria dos portadores de gota é composta por homens adultos com maior incidência entre 40 e 50 anos e, principalmente, em indivíduos com algumas enfermidades preexistentes como sobrepeso ou obesos, sedentarismo e usuários de bebidas alcoólicas com frequência.

Quando pensamos em doenças que afetam o **sistema urinário**, os fatores externos como os citados anteriormente são determinantes no agravamento da doença e cuidar deles pode provocar uma melhora no quadro. Portanto, conhecer

e controlar intrinsecamente o sistema urinário, beneficia os pacientes diminuindo as crises e até mesmo ajudando na eliminação da gota, na diminuição dos efeitos do diabetes, e tantas outras doenças metabólicas da atualidade.

Entender o papel nutricional para diminuição do sobrepeso pode colaborar muito para a diminuição dos sinais, visto que o excesso de proteína e alta ingestão de alimentos ácidos se tornam muito prejudiciais nesta e em outras doenças. Uma dieta balanceada a fim de diminuir os níveis de ácido úrico no sangue, auxilia muito no tratamento da gota e, por isso, é altamente recomendada a ingestão de cereais integrais, frutas e vegetais frescos, e leite e derivados com baixo teor de gordura.



O sistema urinário é um dos sistemas corporais mais importantes, essencial no processo de filtração do sangue, produção de urina, controle do equilíbrio ácido-básico, manutenção do volume extracelular, regulação de água, produção de renina, regulação da pressão arterial, produção de eritropoietina e produção de eritrócitos na medula óssea (CONSTANZO, 2012).

A cada 24 horas são produzidos cerca de 1.500mL de urina e para que isso ocorra é necessária uma organização **morfofuncional** específica. Nosso sistema é formado por dois rins, dois ureteres, uma bexiga urinária e uma uretra (Figura 1).

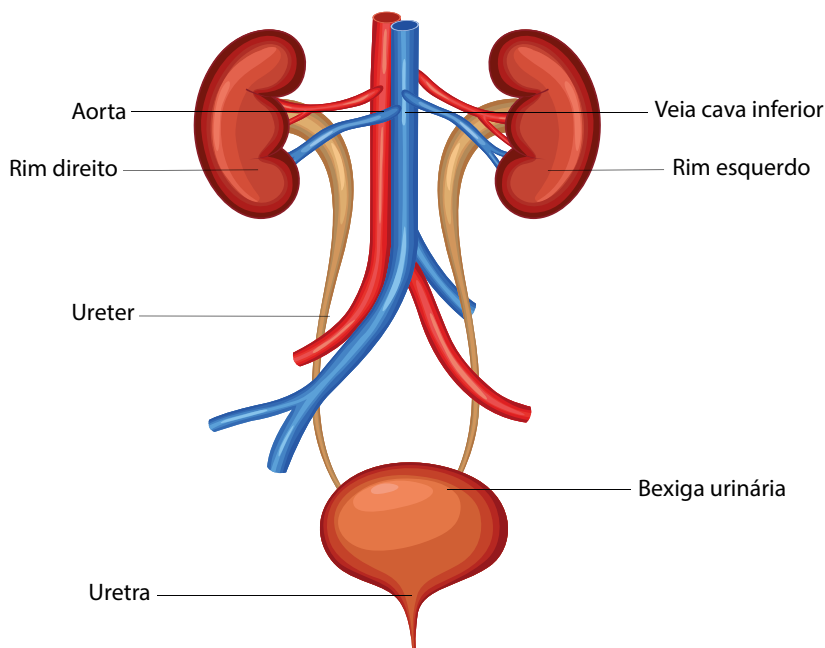


Figura 1 - Anatomia do sistema urinário / Fonte: a Autora.

Descrição da imagem: a imagem apresenta os componentes do sistema urinário, enfatizando os dois rins (estruturas marrons em formato de feijão), que se conectam à bexiga (estrutura ovalada marrom) pelos ureteres (tubos longitudinais que partem do centro dos rins e alcançam a bexiga). Da bexiga parte um tubo vertical curto, a uretra. Conectando os rins entre si também temos a veia cava inferior (tubo de cor azul) e a aorta (tubo de cor vermelha), situadas paralelas aos ureteres.

Segundo Constanzo (2012), o **rim** é um órgão encapsulado, em que cada um situa-se em um lado da coluna vertebral na altura da décima primeira costela, acima da cintura, e abaixo do diafragma.

VOCÊ SABE RESPONDER?

E qual seria a participação deste órgão para o sistema urinário?

Basicamente, sua função principal é a remoção de resíduos do corpo, por meio da regulação **homeostática** da água e o conteúdo iônico do sangue. Podemos dizer que os rins são responsáveis pelo balanço de sal e água, processo este conhecido como **balanço** hídrico e eletrolítico.

Os rins mantêm a concentração normal de íons e água no sangue pelo equilíbrio da ingestão dessas substâncias, culminando com a sua excreção na urina. Imagine beber 34 mL de refrigerante a cada 3 minutos, ao final de 24 horas, você consumiu o equivalente a 180 L de refrigerante. Essa é a quantidade de plasma que passa nos néfrons a cada dia. Como o volume médio de urina que deixa o rim é de apenas 1,5L por dia, mais de 99% do líquido que entra no néfron precisa voltar para o sangue, caso contrário o corpo desidrata (CONSTANZO, 2012).

Para que este balanço de íons e água ocorra, é necessária uma estrutura altamente organizada. Internamente, podemos dividir o rim em duas porções ou zonas: a cortical e a medular. A zona cortical ou córtex é a mais externa e por onde circula cerca de 90-95% do sangue. Já a zona medular ou medula é a porção mais interna, em que estão contidas as pirâmides ou lobos medulares (Figura 2) [(CONSTANZO, 2012)].

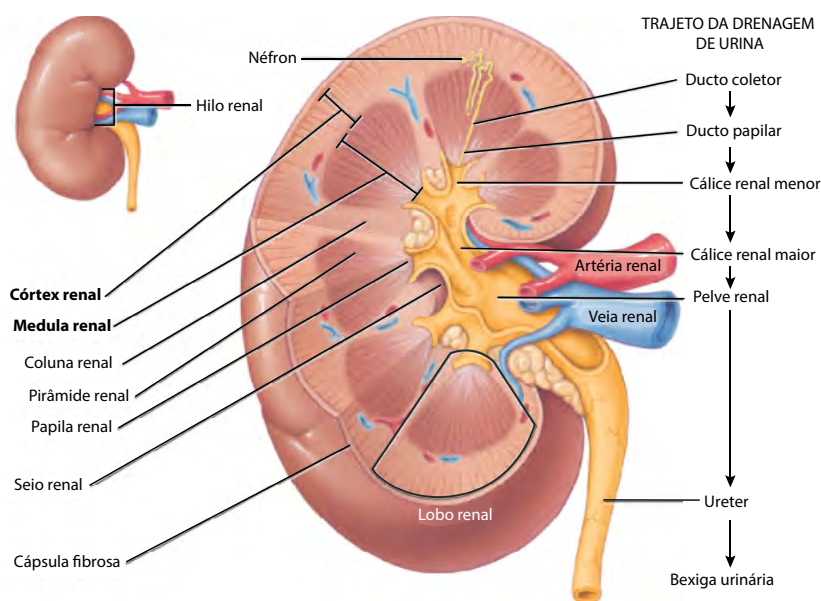


Figura 2 - Estrutura interna do rim humano / Fonte: Tortora e Nielsen (2019).

Descrição da imagem: a imagem mostra um corte longitudinal do rim, enfatizando a estrutura do córtex (contorno externo rosa claro ao redor do rim) e a região medular destacada por estes contornos rosas-escuro internos ao rim, em que fica a pelve renal. As estruturas destacadas em vermelho são os lobos que contêm as pirâmides de Malpighi. Internamente à pirâmide, temos uma demonstração do néfron (tubos amarelos pequenos). Conectados às pirâmides temos os cálices menor e maior que desembocam na pelve e desta no ureter (tubos grandes amarelos). Ao redor da pelve, temos a artéria renal (tubo vermelho) e veia renal (tubo azul).

O córtex e as pirâmides da medula renal compreendem a parte funcional do rim (parênquima). No parênquima estão contidos os néfrons, unidades funcionais dos rins (Figura 2). Você deve lembrar das aulas de anatomia, que os **néfrons** são divididos em duas partes: o corpúsculo renal, composto pelo glomérulo e cápsula glomerular, e o túbulo renal, dividido ainda em túbulos contorcido proximal, alça do néfron e túbulo contorcido distal (TORTORA; NIELSEN, 2019).

É importante ficar claro que no geral, os néfrons estão localizados no córtex renal – néfrons corticais, porém, 20% deles possuem o corpúsculo renal situado na porção cortical e parte do túbulo renal penetra na medula renal, os chamados néfrons justaglomerulares (SILVERTHORN, 2017; TORTORA; NIELSEN, 2019) (Figura 3).

São cerca de um milhão de néfrons por rim, em que ocorre a associação de túbulos envolvidos por capilares por onde a troca de íons ocorre. Agora você sabe que no córtex ocorre a circulação da maior parte do sangue e isso se dá, pois ali estão a maior concentração de **néfrons** (SILVERTHORN, 2017).

Acompanhando a Figura 3, podemos perceber que o néfron inicia-se por uma estrutura oca circular chamada de **cápsula glomerular** (cápsula de Bowman). Esta cápsula circunda as alças de capilares do glomérulo, para que na passagem de sangue pelos capilares, o que for importante ao sangue retorna à arteríola eferente e o que for participar da formação da urina, possa por meio dela, passar para dentro do lúmen do túbulo. O corpúsculo renal é a primeira região de troca de componentes para formação do ultrafiltrado (ainda não podemos chamar de urina).

Da cápsula glomerular, o líquido filtrado, ou ultrafiltrado, segue pelo túbulo contorcido proximal e depois para o segmento intermediário, a alça do néfron (alça de Henle) (segmento em forma de U). A alça é dividida em ramos descendente espesso, que segue para o descendente delgado, após a curva, temos os ramos ascendente delgado e ascendente espesso. Ao final, o líquido segue então para o túbulo contorcido distal e deste até o ducto coletor, que pode receber afluência de até 8 néfrons ao mesmo tempo.

O ducto coletor passa então do córtex para a medula renal e drena a urina para a pelve renal (Figura 2). Da pelve renal a urina, flui para o ureter no seu trajeto para excreção, e deste para bexiga e uretra (SILVERTHORN, 2017). Para que o processo de filtração do sangue e formação da urina ocorra são necessários alguns passos importantes, como a filtração, a reabsorção, a secreção e a excreção (quadro 1). Antes de entender esses quatro princípios básicos, vamos entender a própria terminologia destas palavras no contexto da fisiologia renal, como segue.

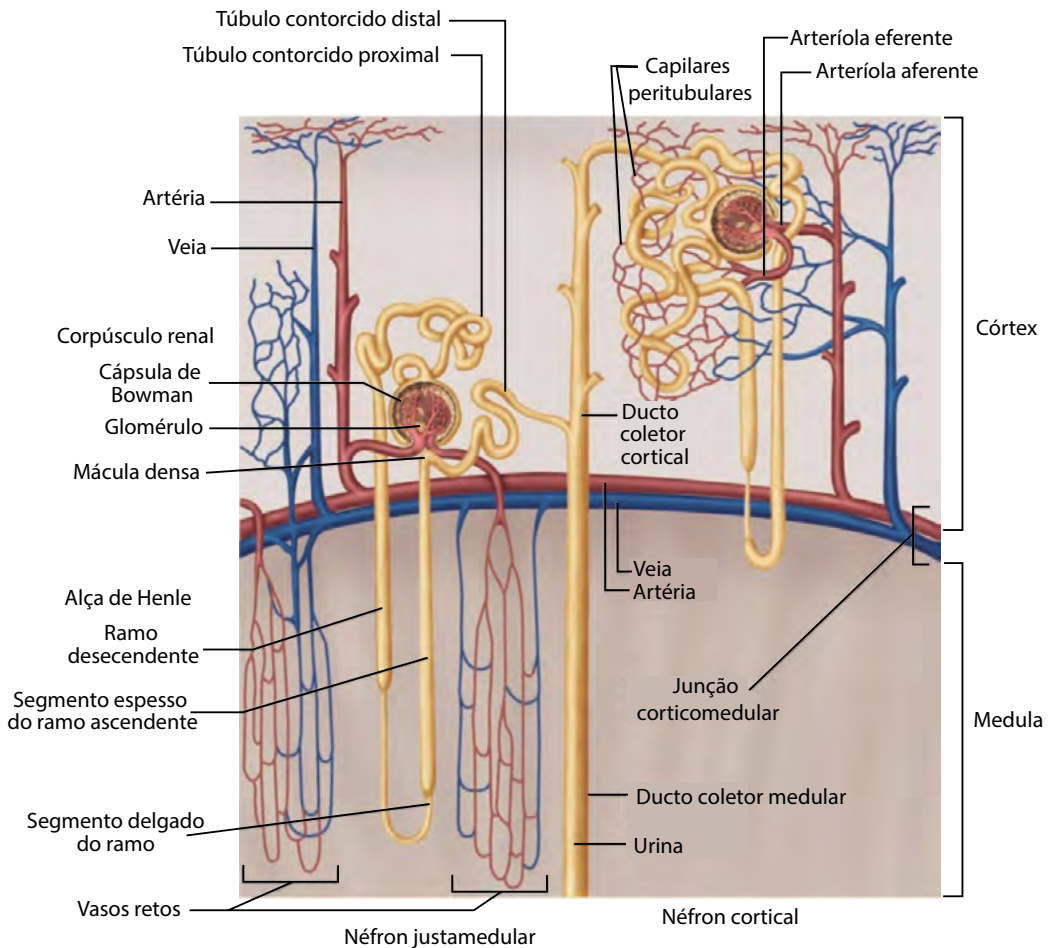


Figura 3 - Estrutura dos néfrons cortical e justaglomerular / Fonte: Widmaier *et al.* (2017, p. 509).

Descrição da imagem: o néfron está simbolizado pela sequência de túbulos amarelos, que seguem a seguinte ordem: partindo do glomérulo (estrutura de capilar sanguíneo enovelado vermelho), está envolvido a cápsula glomerular (tubo em formato de "C"). Dele parte um túbulo ondulado, o túbulo contorcido proximal, que se projetou por trás da cápsula glomerular e desce formando a alça do néfron (tubo em formato de "U"). A alça do néfron é dividida numa porção espessa ascendente, uma porção fina descendente, uma porção fina ascendente e uma porção espessa ascendente. A porção espessa ascendente para próxima à região do glomérulo, sendo que a parede do túbulo que está voltada para o glomérulo é chamada de mácula densa. Forma-se então um túbulo ondulado, o túbulo contorcido distal, que desembocam no ducto coletor (tubo reto e espesso).

TERMINOLOGIA	DEFINIÇÃO
Filtração	Movimento de líquido do sangue para o lúmen do néfron.
Reabsorção	Transporte de substâncias presentes no filtrado, do lúmen do túbulo de volta para o sangue.
Secreção (separar)	Movimento de moléculas do sangue ou da parede do túbulo para o lúmen do túbulo.
Excreção (para fora)	Remoção de uma substância do corpo.

Quadro 1 - Terminologias sobre os principais processos fisiológicos renais / Fonte: a Autora.

Relacionando a localização das porções do néfron e esses processos mencionados temos que: a filtração ocorre no corpúsculo renal; já a reabsorção e a secreção ocorrem ao longo dos túbulos, transferindo material entre o lúmen e os capilares, variando a quantidade e a composição das substâncias nos diferentes segmentos do néfron. Por fim, o filtrado que permanecer no lúmen do túbulo no final do néfron será excretado como urina.

Um outro fato relevante é que ocorre neste trajeto a modificação do volume e a osmolaridade do líquido que veremos em cada uma das etapas a seguir. Como vimos, a filtração é o movimento de líquido do sangue para o lúmen do néfron e ocorre no corpúsculo renal.



APROFUNDANDO

Quando o fluxo sanguíneo renal chega aos capilares glomerulares, por meio da arteriola aferente, parte desse sangue é filtrada para o espaço capsular, estrutura essa delimitada pela cápsula glomerular (Figura 3). Vale lembrar que apenas 20% do plasma que passa por meio do glomérulo são filtrados. Os 80% restantes do plasma junto com a maioria das proteínas e as células do sangue fluem para os capilares peritubulares, que circundam os néfrons, retornando à circulação (GUYTON; HALL, 2011).

E como ocorre esse processo de separação do que é útil para retornar ao sangue e demais componentes do ultrafiltrado? As substâncias que deixam o plasma para formar o filtrado precisam passar por meio de 3 barreiras de filtração antes de entrar no lúmen do túbulo contorcido proximal, sendo eles o endotélio glomerular, a membrana basal e o epitélio da cápsula glomerular (formada por podócitos e seus prolongamentos (pedicelos) (Figura 4).

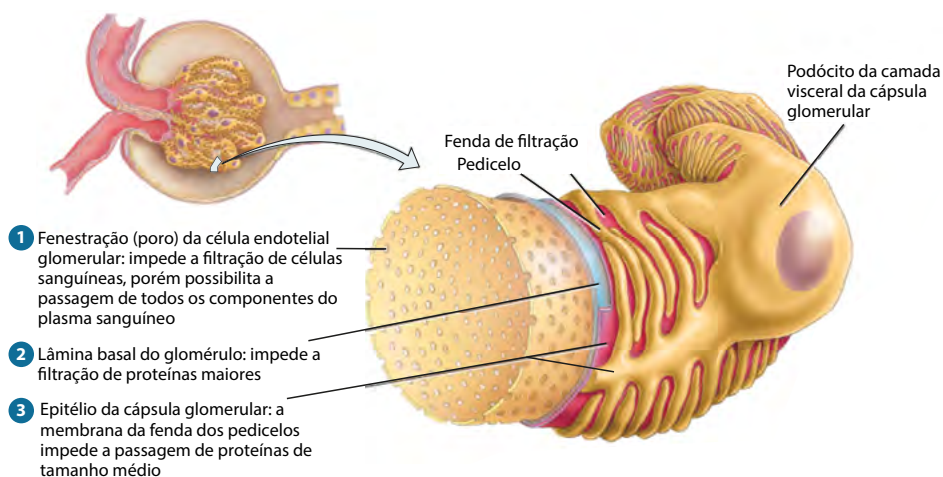


Figura 4 - Barreira de filtração glomerular / Fonte: adaptado de Tortora e Nielsen (2019).

Descrição da Imagem: figura ampliada de um capilar evidenciando os podócitos (estrutura enovelada que envolvem a lâmina basal (estrutura azul circular), e esta envolve o endotélio fenestrado (tubo bege com perfurações, as chamadas fenestrações) não se aderem firmemente ao glomérulo deixando espaços conhecidos como fendas de filtração.

O **endotélio glomerular** ou capilar glomerular, interno à cápsula glomerular, é morfológicamente do tipo fenestrado, ou seja, apresenta grandes poros que permitem que a maioria dos componentes do plasma sanguíneo seja filtrada por meio dele, mas pequeno o bastante para impedir que as células do sangue deixem o capilar.

Após atravessar o capilar os componentes do filtrado alcançam a membrana basal, que separa o endotélio glomerular do revestimento epitelial da cápsula glomerular (Figura 4). Esta camada acelular de matriz extracelular, é constituída por colágeno, glicoproteínas carregadas negativamente e outras substâncias. Essa membrana atua como uma peneira grossa, retendo a maioria das proteínas no capilar, deixando passar o restante de conteúdo para a próxima camada.

Por fim, o filtrado alcança o epitélio da cápsula glomerular, formado de células especializadas, chamadas podócitos, que possuem longas extensões citoplasmáticas, os pés ou pedicelos. Estes pedicelos envolvem os capilares glomerulares e se entrelaçam uns com os outros deixando estreitas fendas de filtração. É por ali que o filtrado passa para formar a composição final desse ultrafiltrado, retendo proteínas de médio porte e permitindo a passagem do restante do conteúdo para o espaço capsular.

Com isso o líquido filtrado então será semelhante ao líquido intersticial, contendo água e todos os pequenos solutos do sangue, à exceção de proteínas e células sanguíneas, que ficaram retidas nas três camadas e retornarão para circulação pela arteriola eferente. Já o ultrafiltrado poderá seguir seu curso saindo do espaço capsular em direção ao túbulo contorcido proximal (GUYTON; HALL, 2011).

Resumidamente, temos a **filtração glomerular** da seguinte forma:

1. capilar glomerular: permite passar tudo para a próxima camada menos as hemácias;
2. membrana basal: permite passar tudo menos proteínas de grande porte;
3. epitélio da cápsula glomerular: permitem passar tudo menos proteínas de médio porte;
4. composição final do ultrafiltrado: conteúdo semelhante ao do plasma menos proteínas e hemácias.

Algumas pressões estarão envolvidas nessa via de filtração, sendo elas: a pressão hidrostática do sangue fluindo por meio dos capilares glomerulares; a pressão oncótica dentro dos capilares glomerulares; e a pressão hidrostática do líquido da cápsula do glomérulo. A pressão hidrostática ocorre em dois locais: nos capilares glomerulares e no espaço capsular.

PRESSÃO HIDROSTÁTICA

A pressão hidrostática nos capilares glomerulares é a força que favorece a filtração para dentro da cápsula glomerular, sendo essa pressão de aproximadamente 55 mmHg.

PRESSÃO HIDROSTÁTICA CAPSULAR

Já a pressão hidrostática no espaço capsular é a força que se opõe à filtração, dependente do líquido presente no lúmen do néfron, e que é de cerca de 15 mmHg (SILVERTHORN, 2017).

PRESSÃO ONCÓTICA

A pressão oncótica (coloidosmótica) é determinada pela concentração de proteínas no plasma, sendo que a pressão oncótica nos capilares glomerulares é maior do que no espaço capsular, gerando um gradiente de pressão que favorece o retorno do ultrafiltrado para os capilares.

Assim, essa força se opõe à filtração e trata-se de uma pressão variável que se modifica, aumentando progressivamente, à medida que o líquido vai sendo filtrado para fora do capilar. A força resultante das diferentes pressões é de 10 mmHg, que culminam com a taxa de filtração glomerular (TFG), a qual se mede pelo volume de líquido filtrado para dentro da cápsula glomerular por unidade de tempo.

Esta taxa é diretamente influenciada pela força resultante e pelo coeficiente de filtração, o qual refere-se à área de superfície dos capilares glomerulares e a permeabilidade entre capilar e espaço capsular (Figura 5) (GUYTON; HALL, 2011).

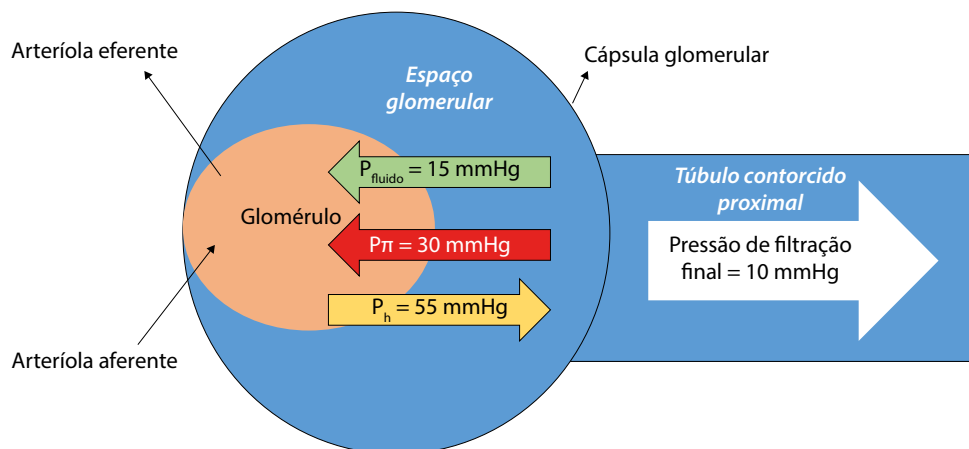


Figura 5 - Esquematisação das pressões envolvidas no processo de filtração / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: temos a representação esquemática de um corpúsculo renal, evidenciando a cápsula glomerular (bola azul grande) e o glomérulo (bola rosa interna à cápsula glomerular), aderido ao corpúsculo temos a representação esquemática do túbulo contorcido proximal (TCP, retângulo azul). O sangue que entra pela arteríola aferente e invade o glomérulo e no seu processo de filtração glomerular para formação do ultrafiltrado promove a formação de 3 pressões diferentes, a pressão hidrostática (P_h) do glomérulo em direção ao espaço capsular de 55 mmHg (seta de cor alaranjada), e duas pressões contrárias, do espaço para o glomérulo sendo elas a pressão coloidosmótica (P_{π}) de 30 mmHg (seta vermelha) e a pressão hidrostática do fluido (P_{fluido}) de 15 mmHg (seta verde). O resultado final é a taxa de filtração glomerular de 10 mmHg.

Segundo Silverthorn (2017), a filtração glomerular resulta então na produção de grandes quantidades, 180 L/dia, de ultrafiltrado do plasma. Durante os próximos locais por onde esse ultrafiltrado passará, mecanismos de reabsorção e secreção ocorrerão.

No processo de reabsorção, água e diversos solutos, como sódio, cloro, bicarbonato, aminoácidos, ureia, cálcio, magnésio, fosfato, lactato e citrato são reabsorvidos do ultrafiltrado glomerular para o sangue do capilar peritubular. Estes mecanismos envolvem transportes pelas membranas epiteliais dos túbulos dos néfrons (Figura 3) [(SILVERTHORN, 2017)].

Vamos voltar àqueles 180 litros de líquido que são filtrados dos capilares para dentro dos túbulos renais. Apenas cerca de 1,5 litros são excretados na urina, logo 99% do líquido que percorre pelos túbulos é reabsorvido para o sangue. A maior parte ocorrerá nos túbulos contorcidos proximais.

VOCÊ SABE RESPONDER?

Por que então filtrar 180 litros por dia e depois reabsorver 99%? Não seria mais fácil filtrar e excretar o 1% que precisa ser eliminado?

Sim, seria, no entanto, muitas substâncias exógenas são filtradas nos túbulos, mas não são absorvidas para o sangue. A alta taxa de **filtração diária** ajuda a retirar essas substâncias do plasma. Outro ponto é que a filtração de íons e água para dentro dos túbulos simplifica sua regulação. Se uma porção do filtrado que alcançar as porções distais do néfron não for necessária para manter a homeostasia, ela passa para a urina (GUYTON; HALL, 2011).

A maior parte do processo de reabsorção (67%) ocorre já nos túbulos contorcidos proximais, devido à sua alta permeabilidade, sendo a maior parte do processo de reabsorção ocorrendo na dependência das bombas de sódio/potássio. Na porção mais inicial destes túbulos ocorre a reabsorção de glicose, bicarbonato de sódio, aminoácidos e solutos orgânicos, enquanto que nas porções mais mediais e distais ocorrem a reabsorção principalmente de cloreto de sódio.

Vamos entender melhor esse processo? Na parte mais inicial do túbulo proximal, os solutos provenientes do filtrado glomerular, como glicose, aminoácidos, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio, acetato, fosfato, citrato e lactato de sódio são transportados para o interior da célula tubular por meio de proteínas transportadoras que se combinam com o sódio (Figura 6). Esses transportes podem ser de três tipos: cotransporte de sódio com glicose e aminoácidos; contratransporte de Na^+/H^+ , para reabsorção de bicarbonato; e cotransporte neutro de sódio com ânions orgânicos, como demonstrado na Figura 6.

A energia para esse complexo sódio/soluto atravessar a membrana luminal vem do gradiente de sódio entre lúmen tubular e interior celular, criado pela bomba de sódio/potássio. Assim, o sódio vai para o sangue peritubular (sangue do vaso na periferia do túbulo) pela bomba sódio-potássio, enquanto os demais solutos (glicose, aminoácidos, bicarbonato, fosfato, lactato e outros) são encaminhados por meio de difusão, já que sua concentração intracelular é elevada e, assim, deixam a célula por osmose (Figura 6) [(CONSTANZO, 2012)].

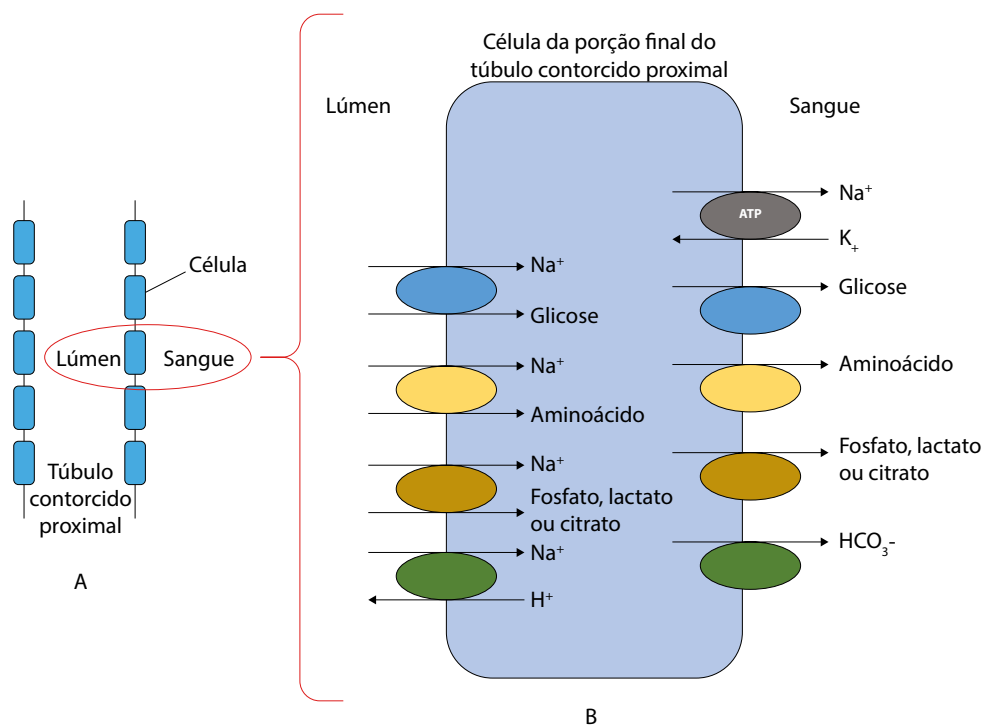


Figura 6 - Resumo do processo de reabsorção no túbulo contorcido proximal / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a imagem A mostra o túbulo contorcido proximal (linhas verticais pretas e longas) com as células em evidência (retângulos azuis nas margens do túbulo). No interior do túbulo, temos o lúmen e externo a ele temos o sangue. Uma visão aumentada da célula da porção inicial do túbulo contorcido proximal (retângulo azul) está mostrada em B, evidenciando diferentes proteínas de transporte (círculos coloridos que ficam na membrana da célula em questão). Do lúmen do túbulo (à esquerda da célula) para o interior da célula, temos o cotransporte de sódio/glicose pela proteína transportadora azul escura, o cotransporte de sódio/aminoácido pela proteína de transporte de cor alaranjada, o cotransporte de sódio/fosfato, lactato, citrato pela proteína de transporte de cor marrom. Temos uma proteína de transporte representada pela cor verde que faz o transporte antiporte de sódio para o interior da célula e de íons hidrogênio para o lúmen. Fosfato, citrato, lactato saem do interior da célula para o sangue (à direita da célula) por uma outra proteína de transporte de cor marrom, assim como o bicarbonato, pela proteína de cor verde, o aminoácido pela proteína representada por uma figura de cor alaranjada e a glicose pela proteína representada pela cor azul. Todos esses processos são favorecidos pela ativação da bomba (proteína representada por uma figura de cor cinza) de sódio/potássio dependente de ATP, liberando potássio para dentro da célula e sódio para o sangue.

Já nas porções mais distais do túbulo proximal a concentração luminal de cloro é elevada e a de bicarbonato, baixa. O cloro se concentra no lúmen tubular, pois no segmento inicial do proximal há a reabsorção preferencial de bicarbonato de sódio com água (Figura 7).

Assim, a segunda fase da reabsorção proximal corresponde, principalmente, à reabsorção de NaCl, devido ao alto gradiente de concentração do cloro. Algumas moléculas maiores, como algumas proteínas que atravessam a lâmina basal, são reabsorvidas por meio da pinocitose. E a reabsorção de ureia, cloreto e outros solutos, como a creatinina, ocorrem por difusão passiva (CONSTANZO, 2012).

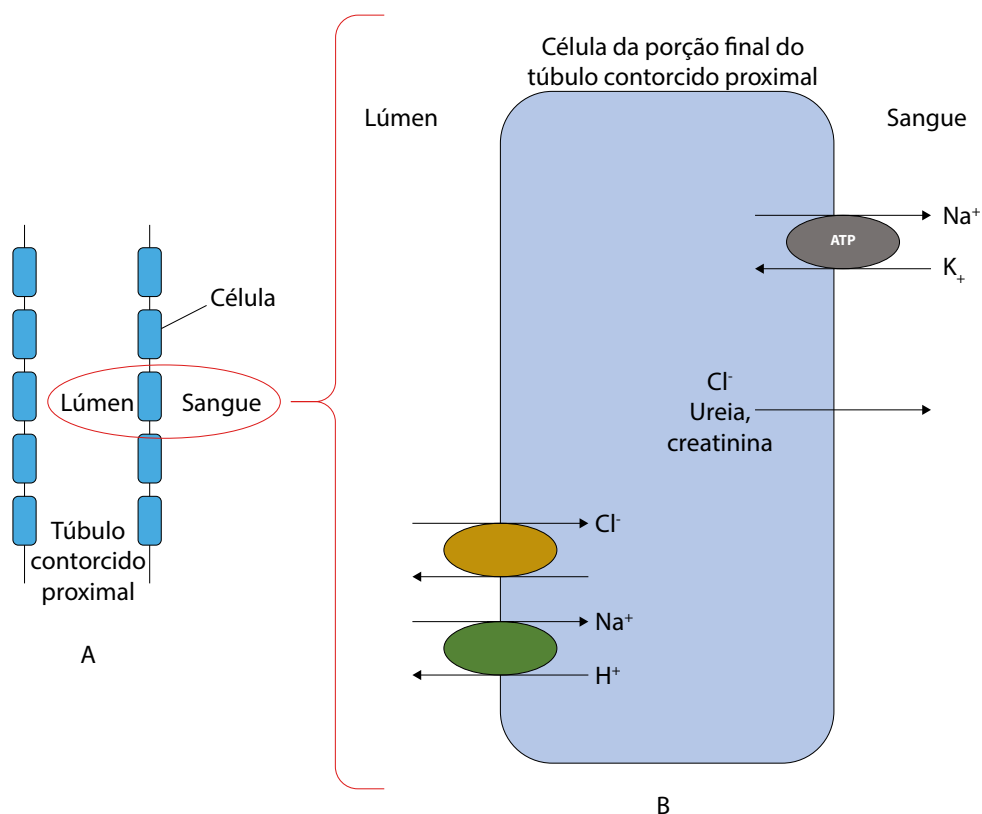


Figura 7 - Resumo do processo de reabsorção na parte final do túbulo contorcido proximal / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a imagem A mostra o túbulo contorcido proximal (linhas verticais pretas e longas) com as células em evidência (retângulos azuis nas margens do túbulo). No interior do túbulo, temos o lúmen e externo a ele temos o sangue. Uma visão aumentada da célula do túbulo contorcido proximal (retângulo azul) está mostrada em B, evidenciando diferentes proteínas de transporte (círculos coloridos que ficam na membrana da célula em questão). Do lúmen do túbulo (à esquerda da célula) para o interior da célula, temos o transporte antiporte de cloro, pela proteína transportadora representada pela cor marrom. Temos uma proteína de transporte de cor verde que faz o transporte antiporte de sódio para o interior da célula e de íons hidrogênio para o lúmen. Ureia e creatinina saem por difusão para o sangue, assim como o cloro. Todos esses processos são favorecidos pela ativação da bomba (proteína representada pela cor cinza) de sódio/potássio dependente de ATP, liberando potássio para dentro da célula e sódio para o sangue.

Além do processo de reabsorção também são evidenciados movimentos de secreção de ácidos orgânicos, bases orgânicas, potássio, entre outros. Estes são secretados do sangue dos capilares peritubulares para dentro do túbulo, fornecendo conteúdo para a **formação da urina**, e este mecanismo também ocorre pelas membranas epiteliais dos túbulos do néfron.

Resumidamente, o processo de secreção pelos túbulos proximais ocorre da seguinte forma:

1. O filtrado glomerular é encaminhado para o túbulo contorcido proximal, cuja parede é formada por células adaptadas ao transporte ativo;
2. Nos túbulos ocorre a reabsorção ativa de sódio;
3. A saída de sódio leva à remoção de cloro;
4. A concentração do líquido dentro do tubo se torna hipotônica em relação ao plasma dos capilares que o circundam.

Após o trânsito pelos túbulos proximais o filtrado circula pela alça de Henle. Devido ao formato de U que a alça de Henle possui, há uma correlação bem importante e conhecida como mecanismo de contracorrente. O mecanismo de contracorrente possui dois componentes: a alça de Henle e os vasos retos, ou seja, os vasos que circundam esse túbulo em formato de “U”.

A alça de Henle sai do córtex renal, mergulha para o meio mais concentrado da medula renal e depois volta novamente para o córtex renal (Figura 3). Já os vasos retos, que são na verdade os capilares peritubulares que ficam ao redor da alça de Henle, também mergulham para a medula e depois retornam para o córtex renal, acompanhando a alça de Henle, criando um sistema multiplicador em contracorrente.

O filtrado isosmótico que passou pelos túbulos proximais que estava numa concentração de 300mOsM, alcança o ramo descendente da alça de Henle, que é permeável a água, mas é impermeável a íons, portanto conforme a alça alcança as partes mais profundas da medula renal a água segue por osmose, deixando os íons no lúmen tubular. Assim, consequentemente, o filtrado vai ficando cada vez mais concentrado, sendo que em alças mais longas, alcança uma concentração de 1.200 mOsM (Figura 8) (SILVERTHORN, 2017).

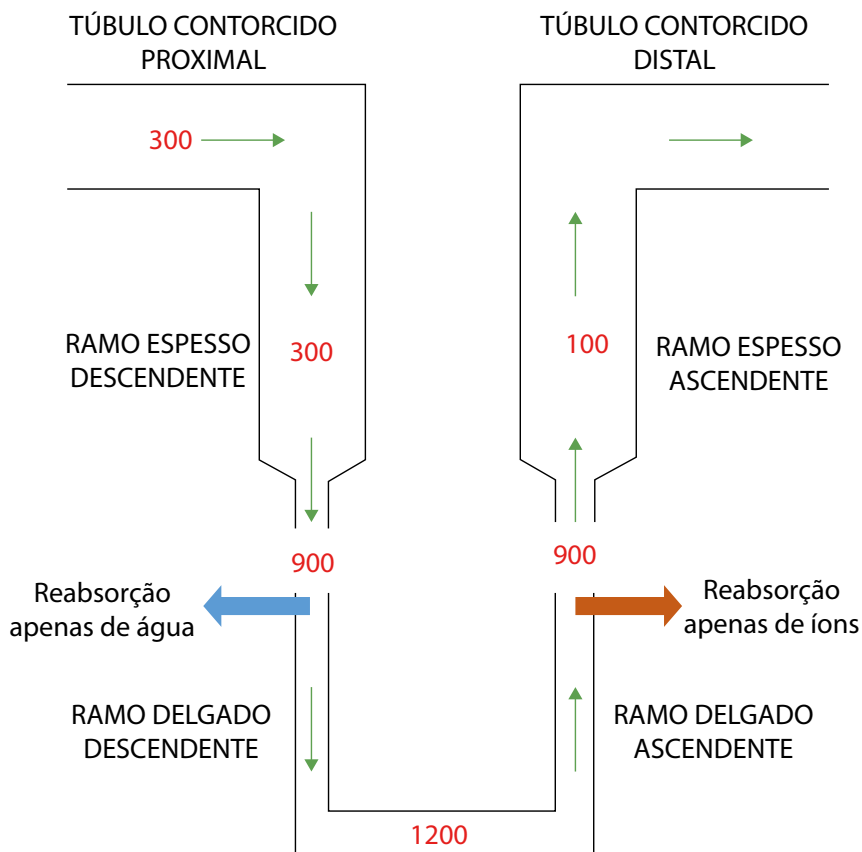


Figura 8 - Mecanismo de contracorrente da alça do néfron/ Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a sequência de túbulos mostra da esquerda para a direita o túbulo contorcido proximal, ramo descendente espesso, ramo delgado descendente, ramo delgado ascendente, ramo espesso ascendente (os 4 ramos foram uma estrutura tubular em formato de "U") e túbulo contorcido distal. Internamente ao túbulo, temos o sentido do fluxo, mostrado por setas verdes, da esquerda para a direita, e também as descrições da osmolaridade saindo do túbulo proximal e ramo ascendente espesso com 300 mOsM, no ramo descendente delgado ocorre reabsorção apenas de água (representada por uma seta azul que sai do ramo) aumentando a osmolaridade para 900 mOsM, chegando na porção curva da alça com 1200 mOsM. Retornando pelo ramo delgado ascendente ocorre a reabsorção apenas de íons (movimento representado por uma seta marrom, fazendo com que a osmolaridade no ramo espesso ascendente baixe para 100 mOsM.

Ao atingir o ramo ascendente da alça de Henle, o epitélio apresenta diferentes propriedades, sendo agora permeável a íons sódio, potássio e cloro e impermeável à água. Assim, o filtrado que estava altamente concentrado, em torno de 1.200 mOsM, perde soluto e termina a alça em 100 mOsM. Isso ocorre, pois 25% de toda a reabsorção de sódio e potássio, acontece na parte ascendente da alça, que usa energia do gradiente de concentração de sódio para transportar sódio, potássio e cloro.

A bomba de sódio e potássio é responsável por remover o sódio pela membrana basolateral, enquanto o potássio e o cloro saem da célula por canais iônicos (Figura 8) [SILVERTHORN, 2017)]. Nesse momento, entendemos como o filtrado tem suas concentrações modificadas. Agora precisamos entender como a água e os solutos reabsorvidos, não alteram a concentração do líquido intersticial medular.

Ao entrar na medula renal, os vasos retos são isosmóticos em relação ao plasma, tendo 300 mOsM. Nesse momento, os vasos retos que estão descendentes possuem contato direto com a parte ascendente da alça de Henle. Lembrando que, como vimos, a parte ascendente da alça é permeável ao soluto, assim todos os íons Na^+ , K^+ e Cl^- , que saem da alça entram nos vasos retos, consequentemente, a concentração nos vasos que era de 300 mOsM, alcança o fundo da alça, com uma osmolaridade alta, em torno de 1.200 mOsM.

Ao retornar em direção ao córtex renal, os vasos retos agora altamente concentrados, são diluídos por estarem em contato com a parte descendente da alça de Henle, que é permeável somente à água. Então a água reabsorvida segue por osmose para os vasos retos, diminuindo a osmolaridade do sangue, que quando atinge o córtex renal, possui, novamente, 300 mOsM.

Alcançando desta forma o objetivo final do multiplicador em contracorrente, que é produzir um líquido intersticial hiperosmótico e um filtrado saindo da alça de Henle hiposmótico (CONSTANZO, 2012).

Após passar pela alça de Henle, o filtrado chega no túbulo contorcido distal e ductos coletores, que reabsorvem aproximadamente 7% do NaCl filtrados. Um ponto muito importante do túbulo contorcido distal é que quando ele encosta no corpúsculo renal do mesmo néfron, ele apresenta sua parede modificada nesta região. Estas células ficam mais colunares, sendo chamadas de mácula densa (Figura 9) [(CONSTANZO, 2012)].

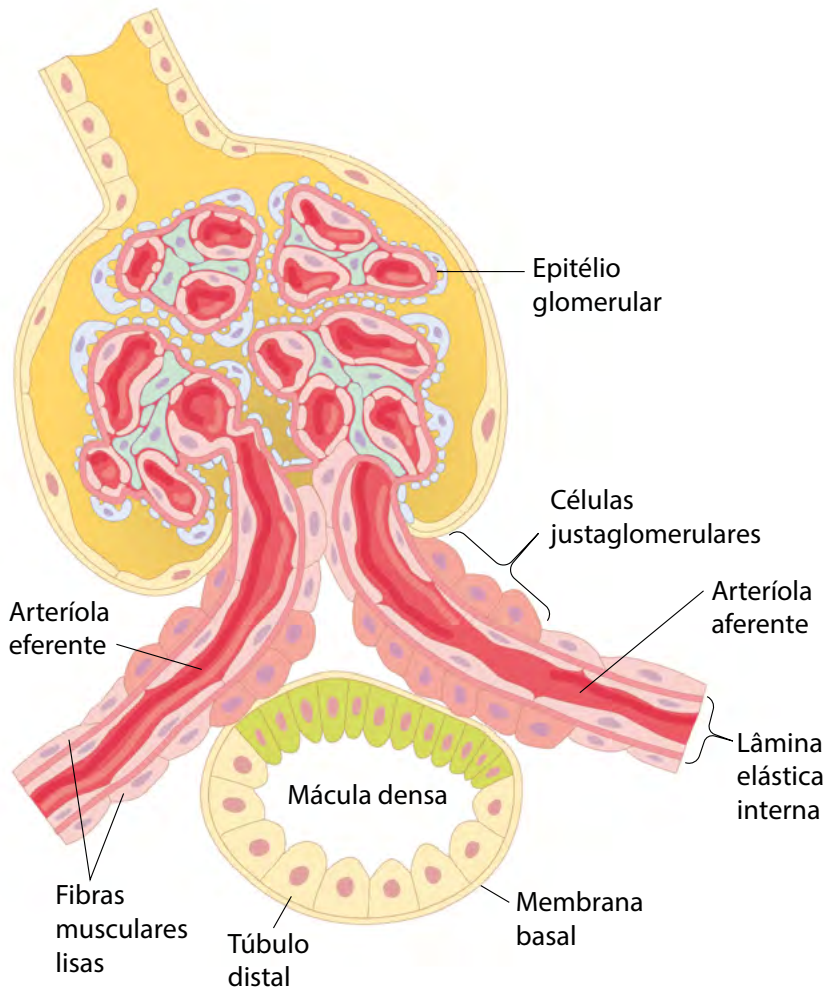


Figura 9 - Ilustração do corpúsculo renal em associação à mácula densa / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a estrutura arredondada amarela representa a cápsula glomerular e internamente a ele, temos o glomérulo (tubos enovelados vermelhos), que se conecta com a arteríola aferente por onde o sangue entra, e a arteríola eferente, por onde o sangue sai. Aderida às arteríolas, temos as células justaglomerulares (círculos rosas aderidos às arteríolas). Entre as duas arteríolas, temos representação do túbulo distal (estrutura redonda oca rósea com destaque da mácula densa - células de cor verde).

Acredita-se que esta região seja sensível à concentração dos **íons de sódio** e de **cloro**, produzindo um sinal molecular que altera o calibre da arteríola aferente, regulando assim a filtração glomerular. As paredes tubulares modificadas em contato com as paredes arteriolares também modificadas (células granulares) formam juntas, o chamado aparelho justaglomerular.

Este local é muito importante para a autorregulação da TFG, processo em que o rim consegue manter relativamente constante em meio a alterações normais da pressão arterial, protegendo por exemplo, as barreiras de filtração glomerular, que poderiam ser danificadas com aumentos constantes da pressão arterial (GUYTON; HALL, 2011).

Agora que já vimos como ocorre a formação da urina, vamos entender como ocorre a regulação da osmolaridade do filtrado que será eliminado do corpo na forma de urina. Este processo está ligado a um controle hormonal, que decide se a urina será diluída ou concentrada de acordo com as necessidades corporais.



ZOOM NO CONHECIMENTO

Quando o filtrado termina a alça de Henle hiposmótico, ele adentra no nefrôn distal (túbulo contorcido distal e ducto coletor), local em que a concentração do filtrado pode sofrer atuação da vasopressina ou ADH (hormônio responsável pela reabsorção de água) e da aldosterona (hormônio que faz a reabsorção de sódio) (GUYTON; HALL, 2011).

Iniciamos a explicação pela vasopressina ou **hormônio antidiurético** (ADH), que tem como função, tornar o epitélio do néfron distal permeável à água. Em condições em que o corpo precisa aumentar a reabsorção de água, a secreção de ADH é estimulada. E como isso ocorre?

Nessas situações, o **hipotálamo** é estimulado a sintetizar o ADH, que é liberado pela neurohipófise diretamente na corrente sanguínea, alcançando as células do néfron distal. Nesse epitélio, o ADH induz uma cascata de reações que faz com que o epitélio se torne permeável à água, permitindo a reabsorção de água por osmose, e reequilibrando as concentrações de íons e água. Logo, quanto mais ADH é liberado, mais água será reabsorvida (GUYTON; HALL, 2011). Já a liberação da aldosterona ocorre mais em resposta à queda da pressão arterial, por meio de um Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).

O SRAA inicia-se quando as células da arteríola no aparelho justaglomerular, secretam uma enzima chamada de renina, em situações de queda de pressão arterial. A renina converte, no plasma, o angiotensinogênio circulante em **angiotensina I**. A **angiotensina I** sofre atuação de uma enzima denominada de enzima conversora de angiotensina (ECA), e é convertida em angiotensina II. A **angio-**

tensina II possui vários efeitos, sendo o principal a estimulação da liberação de aldosterona pelo córtex da glândula suprarrenal (esta glândula fica na superfície superior de ambos os rins e tem o formato de um chapéu).

A aldosterona é um hormônio sintetizado pelo córtex da glândula suprarrenal e liberado na corrente sanguínea atuando, principalmente, no epitélio do ducto coletor renal. Lá a aldosterona entra por difusão simples e aumenta o tempo de abertura de canais de sódio e potássio e melhorando com isso esses transportes e assim controlando e restabelecendo a pressão (SILVERTHORN, 2017).

O aumento da ingestão de sal, por exemplo, leva ao aumento do volume extracelular, causando o aumento da pressão arterial. Isso faz com que haja uma redução da renina **angiotensina**, que causa a diminuição da retenção renal de sal e água, permitindo o retorno do volume extracelular e pressão ao normal. O fluxograma a seguir esquematiza resumidamente a atuação do SRAA.

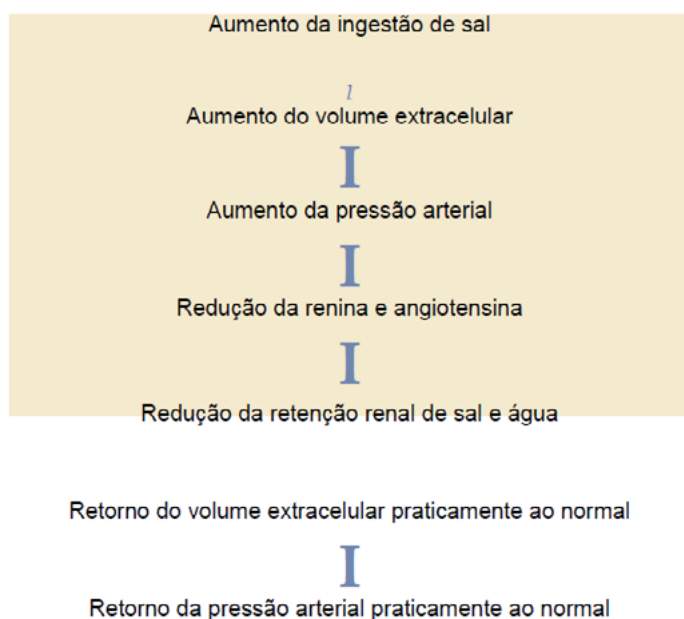


Figura 10 - Atuação do Sistema renina-angiotensina na normalização da pressão após aumento no consumo do sal / Fonte: adaptado de Guyton e Hall (2011).

Descrição da Imagem: a figura apresenta um fluxograma que apresenta a atuação do sistema renina-angiotensina na normalização da pressão após aumento no consumo do sal. De cima para baixo, tem-se as seguintes caixas de textos sequenciais: aumento da ingestão de sal > aumento do volume extracelular > aumento da pressão arterial > redução da renina e angiotensina > diminuição da retenção renal de sal e água > retorno do volume extracelular ao normal > e retorno da pressão arterial ao normal.

**PLAY NO CONHECIMENTO**

Você deve ter se perguntado: quando o sistema renal deixa de funcionar, o que é possível fazer para aumentar a sobrevivência do paciente?

A alternativa é a Terapia Renal Substitutiva (TRS) que consiste no tratamento dialítico – que inclui a diálise peritoneal ou a hemodiálise, ou no transplante. No Brasil, a TRS é disponibilizada à sociedade e tem impactado a vida de milhares de pessoas. Você pode saber mais sobre a TRS acessando os QR Codes aqui disponíveis. Além disso, a diminuição da ingestão de proteínas animais que afetam mais sensivelmente o clearance de creatinina e/ou filtração glomerular, em detrimento daquelas de origem vegetal podem retardar a falência renal total e a TRS!

Estudos apontam que a dieta vegetariana é importante aliada no tratamento conservador da doença renal e mais recentemente a *plant based* tem sido adotada com muito sucesso nesta empreitada.

Recursos de mídia disponível no conteúdo digital no ambiente virtual de aprendizagem

**ZOOM NO CONHECIMENTO**

Você sabia que a insuficiência renal, em que a função dos rins se deteriora, afeta 30 a 40% das pessoas que apresentam diabetes tipo 1, e cerca de 10 a 20% dos pacientes com diabetes do tipo 2? Não se sabe ao certo as causas da nefropatia diabética, mas ao que tudo indica ela se inicia com o aumento da filtração glomerular, seguido de proteinúria (proteína na urina). Um exame importante para o diagnóstico de insuficiência renal é por meio da creatinina sérica. Esse componente se eleva acima dos limites normais, quando a filtração glomerular fica abaixo de 50%. Após isso, a taxa de filtração diminui, e começa a haver alterações estruturais na barreira de filtração, que contribuem com a redução da filtração. Nesta fase, quando há menos de 10% de capacidade funcional renal, a única alternativa é a diálise e até mesmo o transplante renal.

NOVOS DESAFIOS

Durante a leitura deste tema, você deve ter entendido o quão importante é o **sistema urinário**. Cada componente deste sistema, em especial os rins, é essencial para o bom funcionamento deste e de todos os demais sistemas. Como órgãos excretadores, os rins asseguram que substâncias em excesso sejam excretadas na urina, como órgãos reguladores, eles mantêm a constância do volume e composição dos líquidos corporais, e como órgãos endócrinos sintetizam hormônios importantes de controle de pressão. Ou seja, o sistema renal não serve apenas para formar a urina e eliminá-las, mas serve como meio de funcionamento de tantos outros sistemas corporais.

Entender como se dá o processo de formação da urina pode ajudá-lo a compreender diferentes resultados de exames, doenças e suas progressões, além de suas prevenções. Entender o funcionamento do sistema renal nos faz perceber que alterações como **hematúria** (sangue na urina) e **proteinúria** (proteína na urina) podem ser reflexos de processos fisiológicos alterados, em decorrência de doenças preestabelecidas, mas também podem ser resultantes de traumas renais, ou até mesmo doenças renais genéticas.



VAMOS PRATICAR

1. Importantes porções do néfron são os túbulos contorcidos proximal e distal que exibem características que ajudam a sua identificação em cortes incluídos em parafina e corados pela hematoxilina e eosina. Baseado nessas características, assinale a assertiva que mais se aproxima das características desses túbulos:
 - a) Cada alça glomerular é formada de capilar sinusóide, composto de endotélio fenestrado mais membrana basal.
 - b) A cápsula glomerular é onde flutuam as alças glomerulares, recebe líquido filtrado da parede dos capilares e do folheto visceral.
 - c) A mácula densa é uma porção que encosta no corpúsculo renal, composta de epitélio cilíndrico, que colabora na regulação da filtração glomerular.
 - d) A alça do néfron apresenta-se em forma de "U", sendo formado de um segmento espesso descendente, um segmento delgado ascendente apenas.
 - e) O corpúsculo renal é constituído de glomérulo e cápsula glomerular. A primeira é tufo de capilares sinusóides, que se adere intimamente com a cápsula glomerular.

2. Para que o processo de filtração ocorra, algumas pressões são envolvidas. Sobre essas pressões assinale a alternativa correta:
 - a) A pressão oncótica é a que ocorre no sangue fluindo por meio dos capilares glomerulares.
 - b) A pressão hidrostática é a que ocorre dentro dos capilares glomerulares.
 - c) A taxa de filtração glomerular se mede pelo volume de líquido filtrado para dentro da cápsula glomerular por unidade de tempo, baseado nas pressões hidrostáticas e oncóticas.
 - d) A pressão oncótica ocorre em dois locais, nos capilares glomerulares e no espaço capsular.
 - e) A pressão hidrostática é uma pressão variável que se modifica, aumentando progressivamente, à medida que o líquido vai sendo filtrado para fora do capilar.

VAMOS PRATICAR

3. O sistema urinário é um dos sistemas mais importantes para o bom funcionamento fisiológico do indivíduo.

Sobre as características deste sistema, analise as assertivas, a seguir, e assinale a alternativa correta:

- I - Os podócitos e as células justaglomerulares são partes do aparelho justaglomerular. Sua resposta às alterações de pressão envolvem a hidrólise de angiotensinogênio que numa cascata de reações formam a aldosterona.
 - II - O trajeto do sangue para formação do ultrafiltrado inicia-se na arteríola aferente, a qual percorre as alças do glomérulo. Lá é formado o ultrafiltrado que segue caminho pelos túbulos.
 - III - A alta ingestão de sódio recruta o aparelho justaglomerular para promover a regulação da filtração glomerular, por meio das células da mácula densa, as quais são sensíveis a esse íon.
- a) Apenas a assertiva I está correta.
 - b) Apenas a assertiva II está correta.
 - c) Apenas a assertiva III está correta.
 - d) Apenas as assertivas I e II estão corretas.
 - e) Apenas as assertivas II e III estão corretas.

REFERÊNCIAS

CONSTANZO, L.S. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Rev. bras. epidemiol.**, v. 20, n. 1, p. 16-29, 2017.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RAMOS, A. R. L. *et al.* Correlação entre a urocultura e os achados microscópicos do exame de urina tipo I. **CIPEEX - Ciência para a redução das desigualdades.**, v. 2, p. 2542 - 2544, 2018.

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

TORTORA,, G. J.; NIELSEN, M. T. **Princípios de Anatomia Humana**. 14. ed. [S. l.]: Grupo GEN, 2019.

WIDMAIER,, E. P. *et al.* **Vander - Fisiologia Humana**. 14. ed. [S. l.]: Grupo GEN, 2017.

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

1. Opção C.

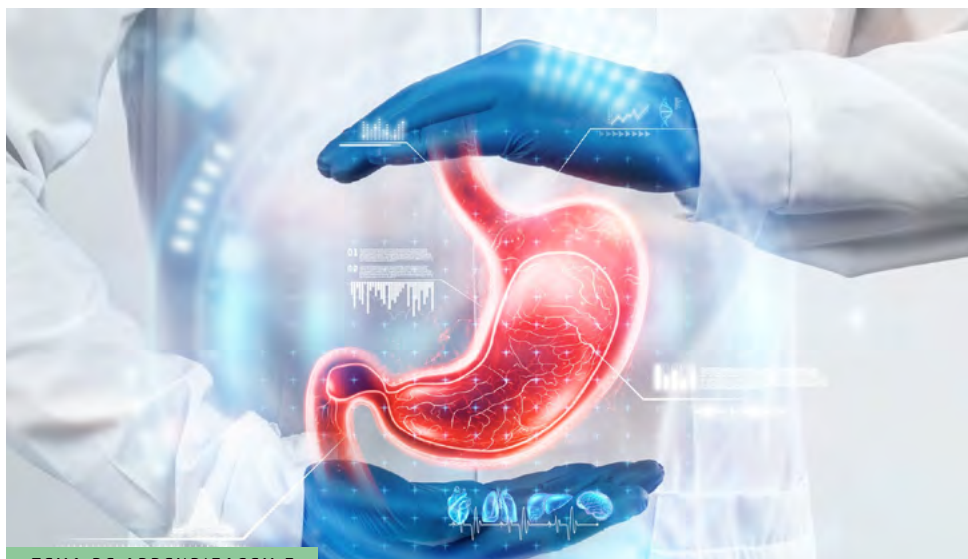
- a) Cada alça glomerular é formada de capilar fenestrado, composto de endotélio fenestrado mais membrana basal.
- b) O Espaço capsular é onde flutuam as alças glomerulares, recebe líquido filtrado da parede dos capilares e do folheto visceral.
- c) A mácula densa é uma porção que encosta no corpúsculo renal, composta de epitélio cilíndrico, que colabora na regulação da filtração glomerular.
- d) A alça do néfron apresenta-se em forma de "U", sendo um segmento espesso descendente + segmento delgado ascendente.
- e) O corpúsculo renal é constituído de glomérulo e cápsula glomerular. A primeira é tufo de capilares fenestrados que se adere intimamente com a cápsula glomerular.

2. Opção C.

- a) A pressão hidrostática é a que ocorre no sangue fluindo através dos capilares glomerulares.
- b) A pressão oncótica é a que ocorre dentro dos capilares glomerulares.
- c) A taxa de filtração glomerular se mede pelo volume de líquido filtrado para dentro da cápsula glomerular por unidade de tempo, baseado nas pressões hidrostáticas e oncóticas.
- d) A pressão hidrostática ocorre em dois locais, nos capilares glomerulares e no espaço capsular.
- e) A pressão oncótica é uma pressão variável que se modifica, aumentando progressivamente, à medida que o líquido vai sendo filtrado para fora do capilar.

3. Opção D.

- I) Os podócitos e as células justaglomerulares são partes do aparelho justaglomerular. Sua resposta às alterações de pressão envolvem a hidrólise de angiotensinogênio que numa cascata de reações formam a aldosterona. Este é o sistema de regulação renina, angiotensina, aldosterona.
- II) O trajeto do sangue para formação do ultrafiltrado inicia-se na arteríola aferente, a qual percorre as alças do glomérulo. Lá é formado o ultrafiltrado que segue caminho pelos túbulos, e de lá seguem pelos túbulos proximais.
- III) Baixa ingestão de sódio recruta o aparelho justaglomerular para promover a regulação da filtração glomerular, por meio das células da mácula densa, as quais são sensíveis a esse íon.



TEMA DE APRENDIZAGEM 7

FISIOLOGIA DO SISTEMA DIGESTIVO

MINHAS METAS

- Estudar a ingestão, digestão, absorção, reabsorção e excreção ao longo do trato gastrintestinal.
- Entender também o funcionamento do sistema nervoso entérico.
- Compreender os diferentes metabolismos, enfatizando o metabolismo dos carboidratos, de proteínas e de lipídeos.

INICIE SUA JORNADA

Neste tema de aprendizagem, você estudará a ingestão, digestão, absorção, reabsorção e excreção ao longo do trato gastrointestinal. Para isso será preciso entender também o funcionamento do sistema nervoso entérico e os principais hormônios gastrintestinais. A partir disso, você compreenderá os diferentes metabolismos, enfatizando o metabolismo dos carboidratos, de proteínas e de lipídeos.



EU INDICO

Você já ouviu falar em doença celíaca, uma doença autoimune que acomete o intestino delgado? Quer saber mais sobre ela, seus fatores desencadeantes, medidas de controle e profilaxia? Ouça esse podcast e descubra mais sobre esse assunto.

DESENVOLVA SEU POTENCIAL

As sintomatologias mais comumente conhecidas da sociedade são aquelas que acometem o **sistema gastrointestinal**. Além de azia e constipação, podemos verificar que esses efeitos podem aparecer isolados ou associados a outras doenças.

Qual relação podemos fazer entre o sistema gastrointestinal e os demais sistemas? Por que é orientada a modificação de uma dieta quando nos preparamos para uma cirurgia, ou vamos nos submeter a um tratamento mais prolongado? Quais os efeitos de uma boa alimentação no restabelecimento global do indivíduo?

O sistema gastrointestinal é essencial para ingestão, digestão, absorção e excreção de nutrientes. Trata-se de um dos sistemas mais estudados, e isso está relacionado diretamente com a saúde pública, já que problemas neste sistema são responsáveis por mais de 10% do que se gasta em cuidados de saúde. Uma simples azia até uma indigestão, gases e constipação, ou câncer neste sistema pode gerar desconforto ao ser humano, como até mesmo óbito.

O seu estudo começou em 1822, com William Beaumont, e desde então vem sendo cada vez mais abordado. Hoje, sabemos que muitas patologias podem ser revertidas ou amenizadas incluindo nos cuidados do paciente uma nova composição alimentar. Antes ou após uma cirurgia, antes, durante ou após um tratamento de câncer são alguns dos

exemplos no qual ainda que não sejam e estejam acometendo o trato gastrointestinal, podem exigir uma revisão do tipo de alimentação. Portanto, é extremamente relevante o conhecimento das suas interações e desempenhos fisiológicos para colaborar com a diminuição de óbitos e amenizar dores em patologias diversas.

Quando uma pessoa está com intenção de perder peso e/ou ganhar massa muscular, muitas vezes, ela recorre às mídias em busca de dietas milagrosas, e nesse caminho se perdem, pois percebem que até conseguem perder peso, mas que esse processo não se mantém por muito tempo. Dietas de carboidratos, dieta hipercalórica, dieta da sopa, dieta hipocalórica, dieta sem gordura. São várias as que encontramos por aí.

Mas como será que conseguimos manter uma dieta e ter seus efeitos de maneira mais eficiente e saudável? Será que excluir carboidrato totalmente, ou tirar lipídio, ou só comer proteína é suficiente? Será que em algum momento esses componentes não precisam estar combinados para termos uma nutrição mais eficiente? Use o diário de bordo para responder a esses questionamentos.

Use seus conhecimentos prévios e se baseie também na literatura para conhecer e determinar os principais componentes de uma dieta, as quantidades, suas possíveis combinações que podem potencializar um dado evento fisiológico.

Você já deve ter ouvido falar que os principais vilões da nossa dieta são os **carboidratos e lipídeos**. E que para se conseguir o ganho de massa muscular, a ingestão de proteínas pode favorecer o processo.

Ah, e ainda combinado a essas regras para perder peso e ganhar massa muscular, temos a atividade física. A ação combinada de atividade física e alimentação são grandes potencializadores de uma vida mais saudável. Mas ainda que essa combinação seja importante para o sucesso, se não for feita de maneira adequada também pode trazer prejuízos.

Compreender a organização dos **grupos alimentares** e como eles podem de maneira combinada ou isolada favorecer o processo nutritivo são cruciais tanto para fins de uma vida saudável, quanto para tratamento de doenças digestivas ou de outra ordem.

O **sistema digestório** humano é formado por um longo tubo muscular, ao qual estão associados órgãos e glândulas que participam da digestão. Das estruturas que fazem parte desse tubo temos: a boca, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e ânus. Além dessas estruturas, encontramos também os órgãos anexos a esse sistema, sendo eles, as glândulas salivares, fígado, vesícula biliar e pâncreas (Figura 1).

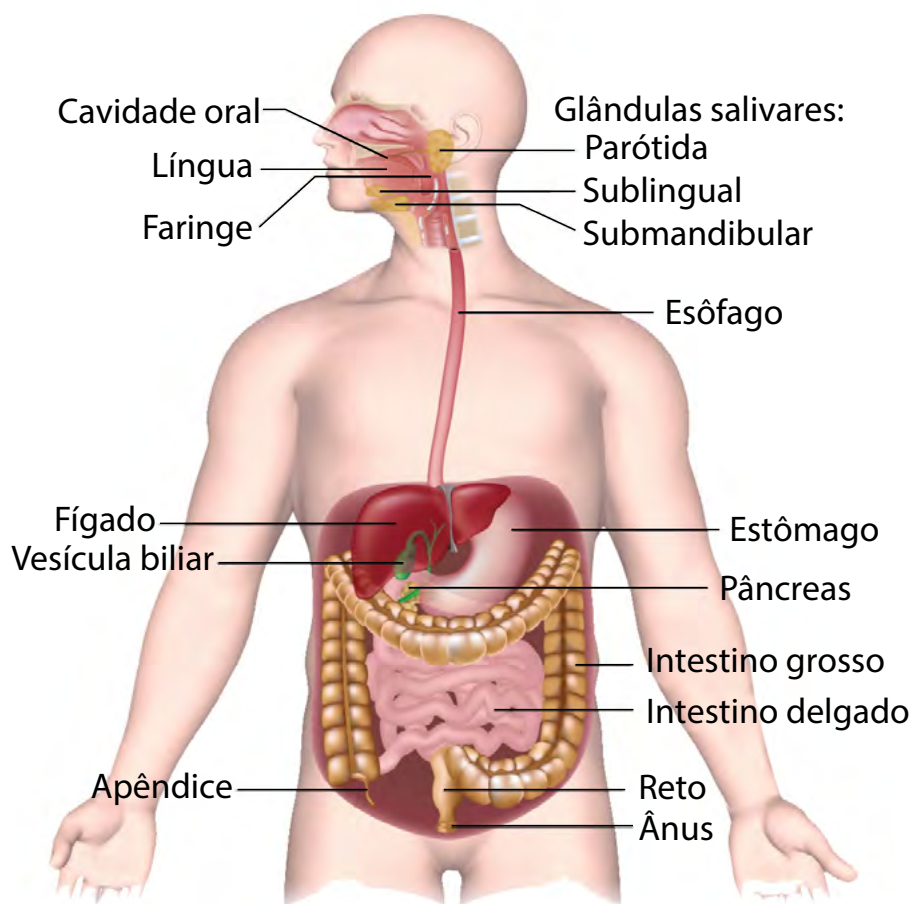


Figura 1 - Anatomia do sistema gastrointestinal / Fonte: a Autora.

Descrição da imagem: temos a ilustração do corpo humano internamente evidenciando os órgãos do sistema digestório. De cima para baixo, temos a cavidade oral, língua, na cabeça. Destes partem o esôfago, tubo longitudinal e contínuo que conecta o pescoço com o sistema digestório na cavidade abdominal. Ali estão contidos os demais órgãos do TGI: fígado, pâncreas, vesícula biliar, estômago, intestino delgado, intestino grosso, apêndice, reto e ânus.

Cada estrutura anatômica apontada anteriormente desempenha uma função que contribui para o funcionamento do sistema digestório. **Começando** pela boca, é nela que ocorre a mastigação, movimento voluntário que promove a trituração do alimento em partículas menores, umedecendo e lubrificando o mesmo para facilitar a deglutição, além de contribuir para o início do reflexo da deglutição. **Após mastigado**, o alimento recebe o nome de bolo alimentar. É na boca também que começa o processo de digestão do alimento, processo que vamos conhecer

mais adiante. A faringe e o esôfago têm por função conduzir o bolo alimentar até o estômago por meio da contração involuntária dos músculos de suas paredes. A **deglutição** se inicia como movimento voluntário quando o bolo alimentar é empurrado pela língua em direção a faringe, que tem suas paredes estendidas, promovendo o reflexo da deglutição.

**APROFUNDANDO**

Na faringe, podemos perceber dois mecanismos importantes para a proteção da função respiratória: (1) o palato mole se eleva, alojando na parte superior da faringe a entrada de alimento na cavidade nasal e (2) e o alimento ao ser empurrado pela faringe, força a epiglote para trás, cobrindo a glote, impedindo a entrada de alimento na glote, evitando o engasgo/sufocação (WIDMAIER *et al.*, 2017).

No esôfago, o **peristaltismo** (processo que vamos conhecer a fundo mais adiante) é responsável por conduzir o alimento até o estômago. O estômago recebe o bolo alimentar e o transforma no quimo, uma solução contendo fragmentos moleculares de proteínas e polissacarídeos, gotículas de gordura, sal, água e várias outras moléculas pequenas ingeridas no alimento.

Esse processo ocorre graças às contrações das paredes do estômago e sucos gástricos lançados sobre o bolo alimentar. Movimentos peristálticos também ocorrem nesse órgão, que impulsiona o alimento em direção ao duodeno, primeira porção do intestino delgado.

No momento, é importante que você, caro aluno, saiba que uma parte considerável da digestão e absorção vai ocorrer no intestino delgado, principalmente, nas duas primeiras porções: **duodeno** e **jejuno**. Como sequência, o quimo, agora sai do intestino delgado pobre em nutrientes e segue para o intestino grosso, onde vai ocorrer a absorção da água e a formação do bolo fecal.

As fezes formadas nesse órgão são acumuladas no reto, para então serem expelidas no processo de evacuação. Mais detalhes sobre o funcionamento das estruturas anatômicas e o seu papel na digestão do alimento, absorção dos nutrientes e formação das fezes. Além da composição anatômica, também é importante verificarmos a organização histológica do trato gastrointestinal (TGI), já que nervos e gânglios situam-se nas paredes dos órgãos deste sistema.

A parede do TGI é composta, do lúmen para a periferia, pela mucosa, subdividida em epitélio, lâmina própria e muscular da mucosa; submucosa, em que se encontram os plexos submucosos; a muscular, que contém o plexo mioentérico; e por fim a serosa (Figura 2) (SILVERTHORN, 2017).

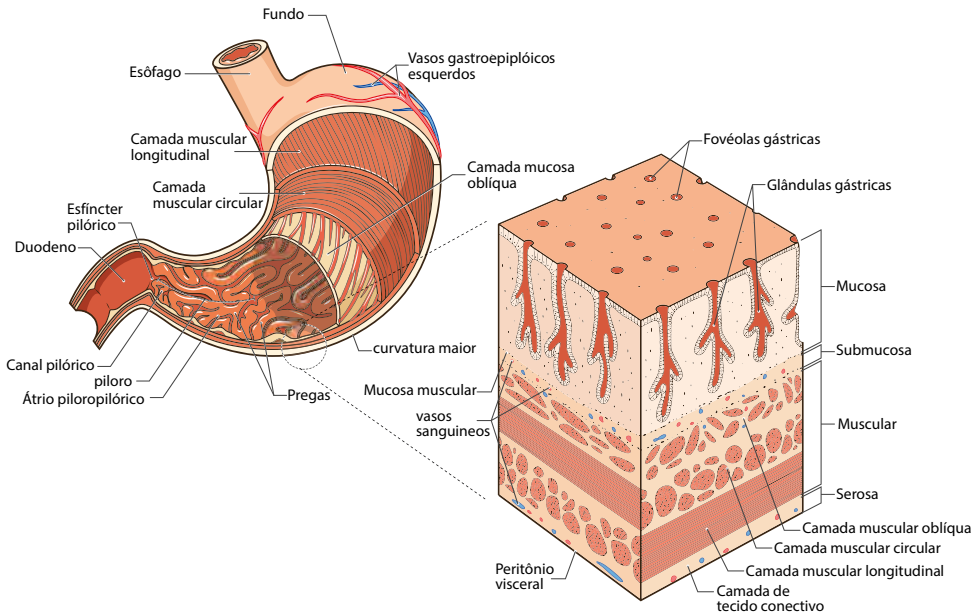


Figura 2 - Anatomia e histologia estomacal

Descrição da imagem: à esquerda, temos a imagem anatômica do estômago (em formato de feijão, conectado acima com um tubo, o esôfago. Na conexão do esôfago com o estômago, temos a junção gastrointestinal que desemboca na cárdia. A saliência acima do estômago chama-se fundo, que continua no corpo que possui posição côncava e convexa, terminando no antro. À esquerda, temos um corte histológico da parede estomacal. De cima para baixo, temos a mucosa com invaginações e evaginações, as quais são conhecidas como glândulas gástricas. Estas invaginações e evaginações ficam imersas em um tecido bege chamado de lâmina própria, terminando um tecido longitudinal fino, chamado de muscular da mucosa. Abaixo da muscular da mucosa, temos a submucosa, azul clara, evidenciando artérias e veias. É nessa submucosa que está contido o plexo submucoso (não visível nesta porção). Abaixo, temos a túnica muscular, dividida em musculatura oblíqua, circular média e longitudinal externa. Entre a circular média e longitudinal externa, temos o plexo mioentérico (pontos pretos no limite entre essas duas camadas. Por fim e externo à essa parede, temos a túnica serosa).

O TGI é regulado pelo sistema nervoso autônomo, com componente **intrínseco** e **extrínseco**. O componente extrínseco é a inervação parassimpática e simpática, já o intrínseco é chamado de sistema nervoso entérico. A inervação parassimpática é suprida pelo nervo vago e nervo pélvico (Figura 3) (CONSTANZO, 2012).

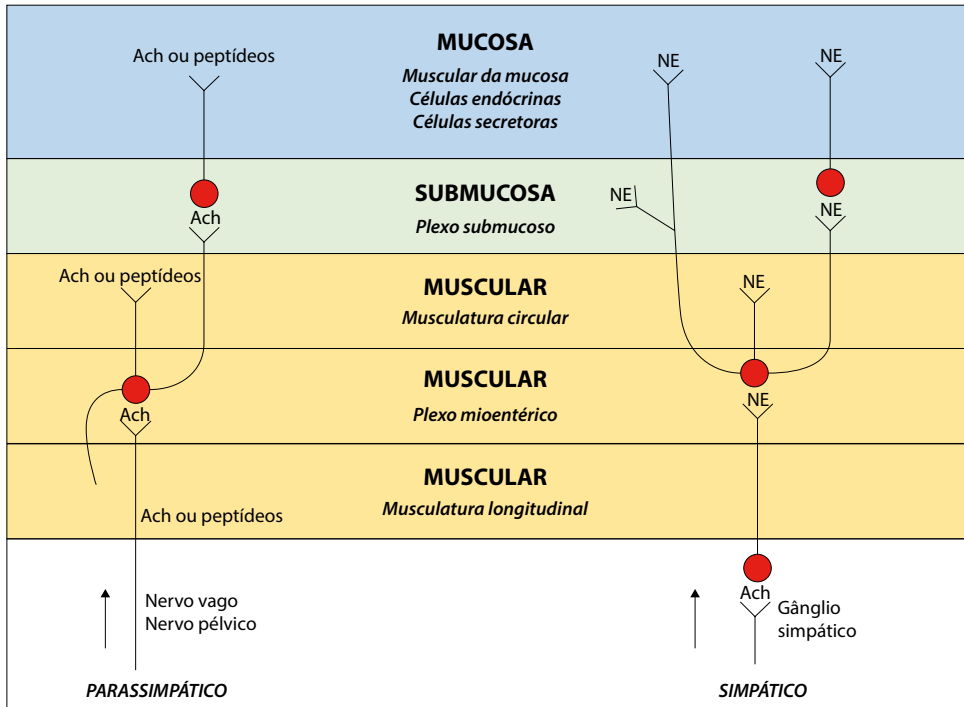


Figura 3 - Ilustração do sistema nervoso extrínseco do trato gastrointestinal / Fonte: a Autora.

Descrição da imagem: a figura representa um esquema do sistema nervoso extrínseco em cada camada do trato gastrointestinal, em que cada túnica (camada) está representada por um retângulo e o nome da referida túnica no centro dos retângulos. De cima para baixo, temos a túnica mucosa, enfatizado pelo retângulo de cor azul, que representa as camadas muscular da mucosa, células endócrinas e células secretoras. Logo abaixo, num retângulo verde, temos representada a submucosa, com o plexo submucoso; e os 3 retângulos alaranjados que representam a túnica muscular (musculatura circular, plexo mioentérico e musculatura longitudinal, de cima para baixo, respectivamente). Do lado esquerdo, temos a representação do sistema parassimpático em que a fibra nervosa (linha vertical longa e preta) passa pela musculatura longitudinal e se conecta ao plexo mioentérico com o corpo celular (círculo vermelho) pela acetilcolina (ACh). Do corpo celular parte o axônio (linha curta preta que termina em V, formato que representa os terminais axônicos), que invade a musculatura circular. Ainda deste corpo celular parte um outro axônio mais longo que atravessa a musculatura circular, invade o plexo submucoso e se conecta a outro corpo celular, por meio da acetilcolina. Deste último corpo celular parte mais um axônio que invade a mucosa, liberando novamente acetilcolina. Do lado direito, temos a representação do sistema simpático em que parte da fibra (linha vertical curta e preta) se conecta pela acetilcolina (ACh) ao corpo celular (círculo vermelho) que está próximo a túnica muscular. Do corpo celular parte o axônio (linha curta preta) que invade a musculatura longitudinal alcançando o plexo mioentérico. Do referido corpo celular parte um axônio que se conecta a outro corpo celular no plexo mioentérico, por meio da noradrenalina (NE). Deste último corpo celular parte mais um axônio que invade a musculatura circular, liberando NE, e outro axônio que invade o plexo submucoso, liberando NE. Deste último há conexão com outro corpo celular que invade a mucosa, através de um axônio, liberando novamente NE.

O **nervo vago** **inerva** o TGI superior, como esôfago, estômago, intestino delgado e cólon ascendente. Já o **nervo pélvico** inerva o TGI inferior, como canal anal, paredes do colo transversal, descendente e sigmoide. Lembre-se: vimos que o sistema nervoso parassimpático tem fibras pré-ganglionares longas, as quais fazem sinapse nos gânglios, localizados nas paredes dos órgãos, nos plexos mioentérico e submucoso. Os neurônios pós-ganglionares são classificados como colinérgicos (liberam acetilcolina) ou peptinérgicos (liberam substância P e peptídeo vasoativo inibitório, ou também chamado VIP) (GUYTON; HALL, 2011).

Na inervação simpática, as fibras pré-ganglionares são relativamente curtas e fazem sinapse nos gânglios externos ao TGI, sendo quatro os gânglios simpáticos: celíaco, mesentérico superior, mesentérico inferior e hipogástrico. As fibras pós-ganglionares são adrenérgicas, liberam norepinefrina e deixam esses gânglios, fazendo sinapse nos gânglios dos plexos das paredes dos órgãos digestivos (Figura 3) (SILVERTHORN, 2017).

Por fim, temos a inervação intrínseca ou sistema nervoso entérico, que coordena todas as funções do TGI, mesmo na ausência de inervação extrínseca. Este sistema fica localizado nos gânglios e plexos, controlando funções contráteis, secretoras e endócrinas do TGI. Esses gânglios recebem informação pelos sistemas nervosos parassimpático e simpático, que modulam sua atividade.

Esses gânglios também podem receber informações sensoriais, diretamente de mecanorreceptores e quimiorreceptores da camada mucosa do TGI e mandam a informação, também diretamente, para as células musculares, secretoras e endócrinas. Peptídeos gastrointestinais regulam as funções deste sistema, como contração e relaxamento muscular, secreção de enzimas digestivas, secreção de outros peptídeos e crescimento nos tecidos do sistema. A seguir (quadro 1), temos destacados os principais peptídeos gastrointestinais e suas funções (GUYTON; HALL, 2011).

Dentre eles destacamos a gastrina, essencial para aumento de secreção de íons gástricos, a colecistoquinina para aumento de secreção pancreática, secretina para secreção de bicarbonato, e o peptídeo insulínico, para **secreção de insulina**.

PEPTÍDEOS GASTROINTESTINAIS

PEPTÍDEO	LOCAL DE SECREÇÃO	ESTÍMULO PARA SECREÇÃO	AÇÕES
Gastrina	Célula G estomacal	Peptídeos e aminoácidos Distensão estomacal Nervo vago	Aumentar secreção gástrica de íons hidrogênio Estímulo do crescimento da mucosa gástrica
Colecistoquinina (CCK)	Célula I do duodeno e do jejuno	Peptídeos e aminoácidos Ácidos graxos	Aumento da secreção enzimática pancreática. Aumento da secreção de bicarbonato pancreático. Estímulo da contração da vesícula biliar. Estímulo do crescimento pancreático exócrino e da vesícula biliar Inibição do esvaziamento gástrico

Secretina	Célula S do duodeno	Íons hidrogênio do duodeno Ácidos graxos do duodeno	Aumento da secreção de bicarbonato pancreático. Aumento da secreção de bicarbonato biliar. Diminuição gástrica de íons hidrogênio. Inibição do efeito da gastrina sobre a mucosa gástrica
Peptídeo insulino-trópico glicose-dependente	Duodeno e jejuno	Ácidos graxos Aminoácidos Glicose oral	Aumento da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Diminuição da secreção gástrica de íons hidrogênio

Quadro 1 - Características dos principais peptídeos gastrointestinais / Fonte: a Autora

Os processos fisiológicos mais importantes que competem ao sistema digestório são o de transportar nutrientes, água e eletrólitos do meio externo para o meio interno do corpo. Outro desafio do sistema digestório é o balanço de massas para equilibrar a entrada e saída de líquidos. Esse processo é conhecido como homeostase, que nada mais é que o volume de líquido que entra no lúmen do trato gastrointestinal por ingestão ou secreção ser igual ao volume que deixa o lúmen dos tubos (GUYTON; HALL, 2011).

O metabolismo deste sistema se baseia na secreção de enzimas, muco, eletrólitos e água, cerca de 7 litros no total, realizados pelas glândulas e células exócrinas. Este volume todo corresponde a um sexto do volume total de água do nosso corpo, 42 litros. Isso implica que haja uma absorção rápida, caso contrário o corpo desidrataria muito facilmente.

Deste volume apenas 100mL de líquidos é perdido nas fezes, enfatizando que nossa absorção ocorre eficientemente. O corpo humano enfrenta esses desafios fisiológicos coordenando quatro processos básicos do sistema digestório: a digestão, a absorção, a motilidade e a secreção. No quadro 2, temos em destaque as principais funções exercidas por cada processo fisiológico, suas relações e diferenças entre si (CONSTANZO, 2012).

PROCESSOS FISIOLÓGICOS

Motilidade	Movimento dos alimentos por meio de contrações musculares
Secreção	Transferência de substâncias do líquido extracelular para o lúmen do trato gastrointestinal e a liberação de substâncias sintetizadas pelas células epiteliais do trato gastrointestinal
Digestão	Quebra química ou mecânica dos alimentos em unidades menores que podem ser absorvidas
Absorção	Transferência ativa ou passiva de substâncias do lúmen do trato gastrointestinal pela parede do trato para o líquido extracelular

Quadro 2 - Processos fisiológicos do sistema digestório / Fonte: a Autora.

Vamos agora entender melhor cada um destes processos, começando pela **motilidade**. No trajeto do alimento da boca até o ânus, a motilidade é a capacidade de misturar esse alimento mecanicamente. Isso é muito importante por aumentar a exposição das partículas às enzimas digestivas, favorecendo o processo metabólico.

Além disso, a motilidade gastrointestinal é determinada pelas propriedades contráteis do músculo liso do trato e modificada por sinais químicos (hormônios e/ou substâncias parácrinas) provenientes das fibras. O músculo liso deste sistema se contrai espontaneamente.

APROFUNDANDO

A maior parte do TGI é composta por músculo liso constituído por grupos de células eletricamente conectadas por junções comunicantes que criam segmentos contráteis. No entanto, regiões diferentes do TGI apresentam diferentes tipos de contração. As contrações tônicas são aquelas mantidas por minutos ou horas, e ocorrem em alguns esfíncteres de músculo liso e na porção proximal do estômago. Já as contrações fásicas, ocorrem por meio de ciclos de contração e relaxamento que duram apenas alguns segundos. Este tipo de contração ocorre na região distal do estômago e no intestino delgado (SILVERTHORN, 2017).

As contrações musculares do TGI ocorrem de acordo com 3 padrões gerais: entre, durante e após as refeições. Entre as refeições, quando o trato está em grande parte vazio, ocorre uma série de contrações que começam no estômago e passam lentamente, de segmento em segmento, levando aproximadamente 90 min para alcançar o intestino grosso. Já a contração muscular durante e após uma refeição seguem por movimentos de peristalse.

A peristalse é o movimento em ondas progressivas de contração, formando um anel contrátil, que se movem de uma seção do TGI para a próxima. Ou seja, as contrações peristálticas são responsáveis pelo movimento para adiante e ocorrem principalmente do esôfago para o estômago e intestinos [(SILVERTHORN, 2017)], mas pode ocorrer em muitos tubos de músculos lisos do corpo como: ductos glandulares, ductos biliares, ureteres entre outros. O músculo circular se contrai atrás de uma massa ou bolo alimentar (Figura 4). Essa contração empurra o bolo alimentar para adiante para o segmento receptor em que os músculos circulares estão relaxados. O segmento receptor então contrai continuando o movimento para adiante.

As **contrações peristálticas** empurram um bolo para adiante a uma velocidade de 2 a 25 cm por segundo. Além das contrações peristálticas durante e após as refeições, ainda temos as contrações segmentares. Estas agitam o conteúdo intestinal misturando e mantendo-o em contato com o epitélio absorptivo. Ou seja, as contrações segmentares são responsáveis pela mistura (SILVERTHORN, 2017).

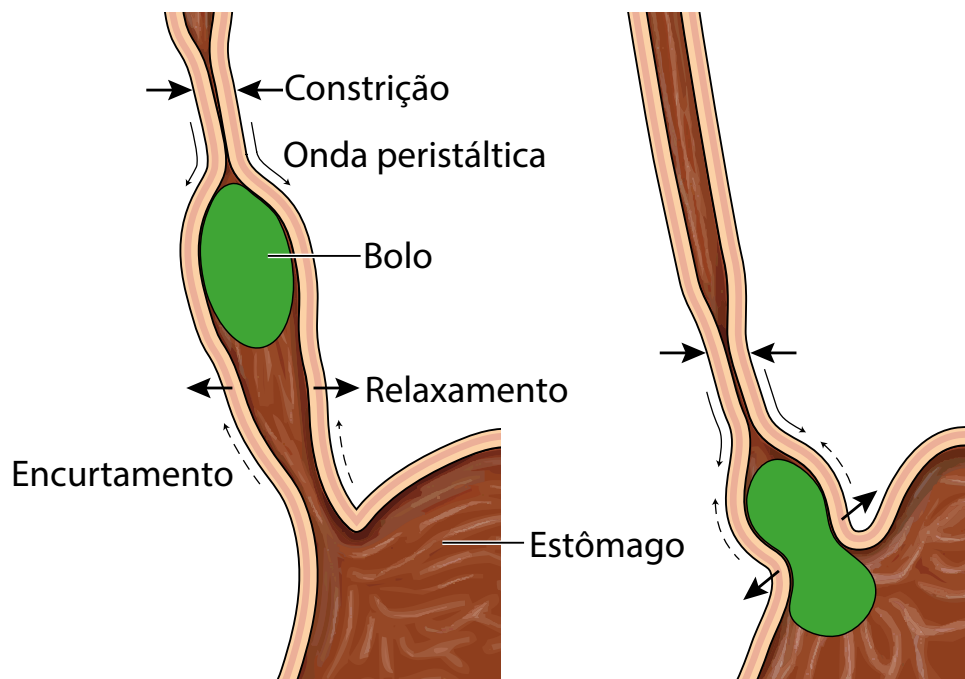


Figura 4 - Contrações peristálticas no trato gastrointestinal.

Descrição da imagem: o estômago está representado por um tubo oco longitudinal rosa, em que está inserido o bolo alimentar (círculo amarelo). Na primeira imagem da esquerda, temos o processo de constrição, com diminuição do diâmetro estomacal, com setas nas laterais a partir da região de constrição, na região que antecede o bolo (estrutura arredondada verde), e relaxamento na área que procede ao bolo. Na figura à direita está evidenciado o processo final da contração e relaxamento da região evidenciada.

APROFUNDANDO

Você já ouviu falar em antiperistaltismo? Bom, devemos lembrar antes do peristaltismo que já foi abordado neste tema e trata-se do movimento do tubo digestivo para baixo. Ou seja, trata-se do movimento ondulatório dos músculos lisos no trato gastrointestinal que empurra o bolo alimentar, e esses movimentos se devem à contração e relaxamento alternados dos músculos. Antiperistaltismo é o peristaltismo reverso que impulsiona os alimentos do estômago à boca em uma direção ascendente. Este não é um processo normal, ou seja, para empurrar o conteúdo a diante. Já o movimento de antiperistaltismo é justamente o contrário, ou seja, o movimento é direcionado para cima e isso pode ser observado em situações como o vômito, por exemplo. Logo o antiperistaltismo é o peristaltismo reverso. Também se deve aos movimentos ondulatórios dos músculos lisos no trato gastrointestinal, porém forçando o alimento para trás do estômago ou intestino, em direção à boca através do esôfago.

Agora que você compreendeu o processo de motilidade, vamos seguir falando sobre a secreção. Num dia normal, o ser humano consome cerca de 9 litros de líquidos por meio do lúmen do TGI. Destes, 2 litros de volume entram no TGI, pela boca, e 7 litros vem da água corporal secretada junto com as enzimas e muco. Dos 7 litros, aproximadamente 3,5 litros vêm dos órgãos e glândulas acessórias (glândulas salivares, pâncreas e fígado). Os outros 3,5 litros são secretados pelas células epiteliais do próprio trato digestório.

O processo de secreção engloba **água e íons**; ácido clorídrico, pelas células parietais (Figura 5); bicarbonato, pelo pâncreas e duodeno; cloreto de sódio, pelas células do intestino delgado; enzimas digestivas, pelas glândulas salivares, pâncreas, estômago e intestino delgado; e muco, pelas mucosas no estômago e células caliciformes no intestino [(CONSTANZO, 2012)].

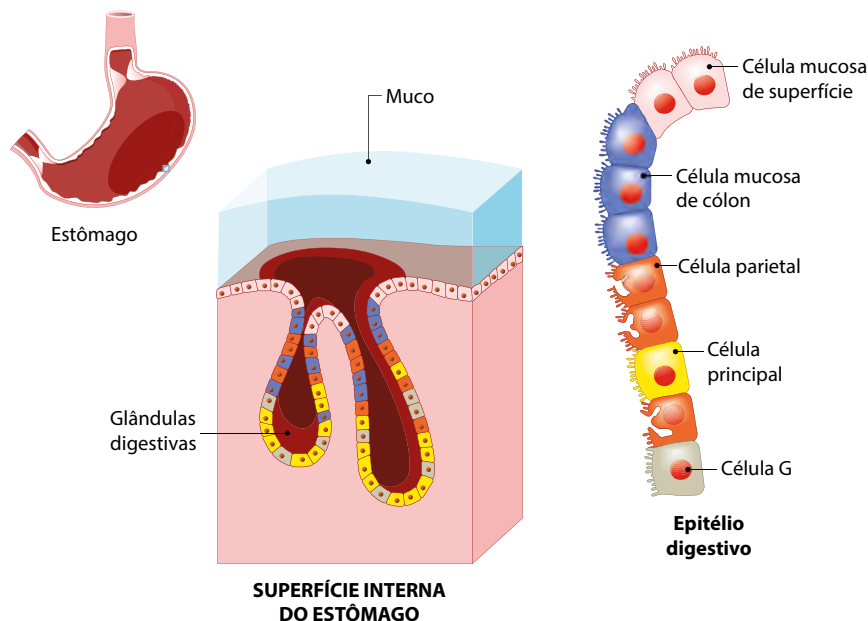


Figura 5 - Representação esquemática dos tipos celulares encontrados nas glândulas gástricas / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: temos no topo da figura, à esquerda, a ilustração do estômago (estrutura marrom em forma de feijão). Ao centro, temos um corte em formato de retângulo, da região da mucosa do estômago evidenciando de cima para baixo, o muco em azul, seguido de uma invaginação tecidual, a qual é a glândula gástrica com diversas células, representadas por pequenos retângulos de cores diferentes e com um pontinho no centro, representando o núcleo de cada uma. À direita, temos a visão aumentada destas células: de cima para baixo, temos em rosa, as células mucosas de superfície; em azul, as células mucosas do pescoço; em vermelho, as células parietais; em amarelo as células principais; e em cinza as células G de gastrina.

Quando pensamos naqueles 7 litros mencionados anteriormente, devemos levar em consideração que grande parte deles é composto de íons sódio, potássio, cloro, bicarbonato e hidrogênio. Ou seja, os íons são os primeiros a serem secretados para dentro do lúmen do trato e depois são reabsorvidos. Esse movimento de secreção de íons se dá por meio de transportadores de membrana, por processos de transporte ativo e difusão facilitada. A água também é fortemente secretada, no entanto segue o gradiente osmótico criado pela transferência de solutos de um lado do epitélio para o outro, se movendo por meio das células epiteliais via canais de membrana ou entre as células (via para celular) [(GUYTON; HALL, 2011)].

Vamos entender melhor esse processo e secreção destes componentes, começando pela secreção de **ácido clorídrico**. As células parietais (Figura 5) são as responsáveis por secretar o ácido clorídrico no lúmen do estômago. Este processo é dependente de uma enzima chamada anidrase carbônica, num evento conhecido como bomba de prótons. E como se dá esse processo?

**APROFUNDANDO**

Ele se inicia quando os íons de hidrogênio proveniente da água de dentro das células parietais é bombeado para o lúmen do estômago, por uma enzima dependente de ATP, em troca de K que entra na célula. O cloro segue (Cl^-) o hidrogênio, por meio de um canal de cloreto, resultando em secreção de ácido clorídrico (HCl) pelas células. Enquanto secreta HCl no lúmen, o bicarbonato (HCO_3^-), sintetizado a partir do gás carbônico (CO_2) e do OH da água, é absorvido para o sangue.

A ação de tamponamento do HCO_3^- reduz a acidez do sangue que deixa o estômago criando essa composição alcalina (Figura 6). Vale lembrar que o estímulo que promove a secreção desse ácido se dá mediante à liberação de gastrina pelas células G estomacais. Neurônios parassimpáticos do nervo vago estimulam as células G a secretar a gastrina no sangue, o qual estimula as células parietais a secretar ácido clorídrico (GUYTON; HALL, 2011).

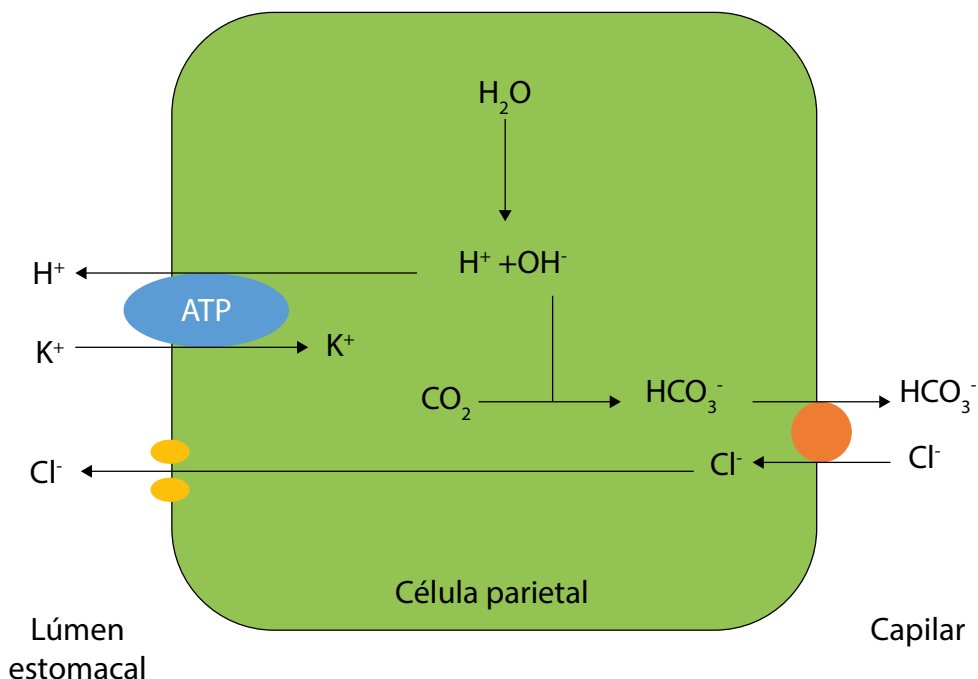


Figura 6 - Demonstração da formação do ácido clorídrico pelas células parietais / Fonte: a Autora

Descrição da Imagem: a célula parietal está representada pelo círculo verde. O lado esquerdo da célula representa o lúmen estomacal e o lado direito, o capilar. Dentro da célula, temos a molécula de água (H_2O), que se dissocia em hidrogênio (H^+) e hidroxila (OH^-). A hidroxila se associa ao gás carbônico (CO_2), formando o bicarbonato (HCO_3^-) que alcança o capilar por uma proteína de transporte (círculo vermelho). Quando o bicarbonato sai o cloro (Cl^-) entra e atravessa a célula alcançando o outro lado (lúmen do estômago) saindo por uma proteína de cloro. O hidrogênio da dissociação da água sai para o lúmen por uma proteína dependente de ATP (representada por um círculo achatado de cor azul, que recebe ao mesmo tempo o potássio (K^+)).

O ácido no lúmen estomacal causa a liberação e ativação de outra enzima, a pepsina, que veremos mais à frente, e está relacionada à digestão das proteínas. O ácido desnatura as proteínas que mantêm a estrutura terciária destas moléculas, além de colaborar também com a destruição de bactérias e outros microrganismos. Por fim, ele inativa a amilase salivar, enzima que veremos adiante, impedindo a digestão completa dos carboidratos que se iniciou na boca (CONSTANZO, 2012).

**ZOOM NO CONHECIMENTO**

Por muitos anos, a principal terapia para o excesso de secreção ácida (dispepsia) foi a ingestão de antiácidos, que neutralizam o ácido do lúmen gástrico. Atualmente, utiliza-se fármacos antagonistas de receptores de hidrogênio e inibidores das bombas de prótons, que bloqueiam as atividades enzimáticas acima, e estes fármacos têm demonstrado melhor resultado.

E a secreção de bicarbonato? Vale lembrar, como mencionado anteriormente, que este processo ocorre no pâncreas e no duodeno. O HCO_3^- é produzido a partir do CO_2 e água e depende de uma proteína para isso. O Cl^- entra na célula via cotransporte e sai via canal específico.

O Cl^- luminal entra novamente na célula em troca por HCO_3^- que entra no lúmen. Os íons H^+ produzidos junto com o HCO_3^- deixam a célula via proteína Na^+/H^+ . O movimento de Na^+ e água são processos passivos impulsionados por gradientes eletroquímicos e osmóticos. O movimento resultante de íons negativos do líquido extracelular (LEC) para o lúmen atrai o Na^+ o qual se move a favor do seu gradiente eletroquímico. A secreção de Na^+ e HCO_3^- para dentro do lúmen cria um gradiente osmótico e a água segue por osmose (GUYTON; HALL, 2011).

Se pensarmos agora em secreção de cloreto de sódio (NaCl), devemos lembrar que este é secretado pelas células intestinais. O **cloro** entra na célula por transporte ativo indireto e deixa o lado apical através de um canal CFTR (canal regulador de cloreto que atravessa a membrana). O **sódio** e a **água** seguem passivamente pela via paracelular.

As células da cripta no intestino delgado e colo secretam uma solução isotônica de NaCl que se mistura com o muco secretado pelas células caliciformes para ajudar a lubrificar conteúdo intestinal (CONSTANZO, 2012). Por fim, temos a secreção de muco.

A função do muco é formar uma cobertura protetora sobre a mucosa do TGI e lubrificar o conteúdo do intestino. Trata-se de uma secreção viscosa composta principalmente de glicoproteínas e mucinas. Este conteúdo mucoso é secretado por células exócrinas especializadas: as células mucosas do estômago e as células caliciformes no intestino. **Glândulas salivares** também secretam muco, e estas se

dão a partir de células especializadas presentes na região. Logo, sob condições normais a mucosa gástrica protege a si mesma da autodigestão por ácidos e enzimas criando essa barreira mucosa (GUYTON; HALL, 2011).

Agora que já observamos os processos fisiológicos de motilidade e secreção, vamos seguir estudando a digestão e absorção. Lembre-se que a digestão envolve eventos de mastigação, movimentos peristálticos e segmentares, ação de enzimas e bile. Já a maior parte da absorção acontece no intestino delgado, com absorção adicional de água e íons no intestino grosso.

VOCÊ SABE RESPONDER?

Mas em relação aos compostos carboidratos, proteínas e lipídeos, existe diferença nos processos de digestão e absorção de cada um? Vamos começar pela digestão e absorção de carboidratos. Você lembra o que são esses carboidratos?

Grande parte de uma alimentação concentra-se nos carboidratos, principalmente, amido e sacarose. Outros carboidratos incluem glicogênio, celulose, lactose, glicose, entre outros. Estes termos citados estão agrupados em tipos diferentes de carboidratos.

Polissacarídeos e dissacarídeos são combinações de monossacarídeos e todos são constituintes dos carboidratos. Quando os carboidratos (polissacarídeos e dissacarídeos) são digeridos, eles são convertidos em monossacarídeos. Enzimas específicas no suco digestivo do TGI catalisam essas reações favorecendo a digestão desses componentes (CONSTANZO, 2012).

Três são as fontes principais de carboidratos na dieta humana normal: a sacarose, dissacarídeo conhecido popularmente como açúcar da cana; a lactose, dissacarídeo encontrado no leite; e o amido, grandes polissacarídeos presentes em quase todos os alimentos. Outros carboidratos podem ser ingeridos em menor quantidade, e são eles: amilose, glicogênio, álcool, ácido lático, pectinas, dextrinas.

A seguir, temos uma lista que agrupa os principais carboidratos e suas formas biológicas (CONSTANZO, 2012).

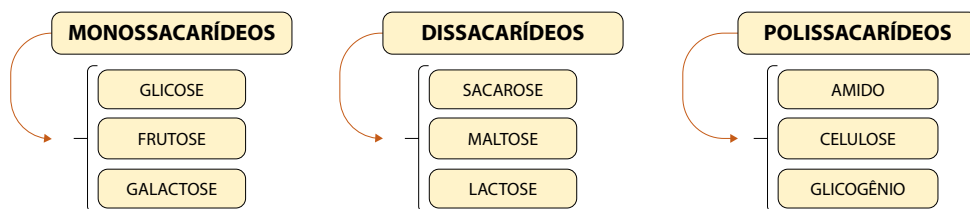


Figura 7 - Agrupamento dos 3 tipos de sacarídeos com seus exemplos / Fonte: a Autora

Descrição da Imagem: a figura representa em formato de quadro, os três tipos de sacarídeos, em que cada um está representado por um retângulo e alocado em uma coluna. Do topo, os sacarídeos se ligam aos seus representantes por uma seta curva de cor laranja que aponta para a chave do grupo. À esquerda, temos os tipos de monossacarídeos, sendo eles a glicose, frutose e galactose. Ao centro, temos em destaque os dissacarídeos, representados pela sacarose, maltose e lactose. À direita, temos os polissacarídeos, como exemplos o amido, a celulose e o glicogênio.

Quando o alimento é mastigado, ele se mistura com a saliva e ela contém a **enzima amilase salivar**, que pode então iniciar a digestão do amido ainda na boca. Esta enzima é produzida por diferentes glândulas, em especial, as glândulas parótidas. A amilase salivar hidrolisa o amido em dissacarídeo maltose e, em pequenos polímeros de glicose, os quais contém cerca de 3 a 9 moléculas de glicose. O **bolo alimentar** permanece na boca por um período curto de tempo, por isso menos de 5% do amido consegue ser hidrolisado até que o alimento seja deglutido. A **digestão do amido**, portanto, continua nas porções conhecidas como fundo e corpo do estômago (Figura 2), ou até que o bolo alimentar seja misturado com as secreções gástricas.

APROFUNDANDO

Na porção inferior do estômago, a pilórica, a atividade da amilase salivar é bloqueada pelo ácido das secreções gástricas, já que esta enzima não funciona em pH extremamente ácido (inferior a 4,0). No estômago, até que o alimento seja completamente misturado com as secreções gástricas, ocorre a hidrólise de 30 a 40% do amido ingerido (GUYTON; HALL, 2011).

O bolo alimentar pode permanecer no estômago por até quatro horas ou mais e, ao se misturar ao suco gástrico, auxiliado pelas contrações da musculatura estomacal, transforma-se em uma massa cremosa acidificada e semilíquida, o quimo. Ao sair do estômago, o quimo passa por um esfíncter muscular (o piloro), e vai sendo, aos poucos, liberado no intestino delgado, em que ocorre a maior parte da digestão.

A digestão do quimo ocorre predominantemente no duodeno e nas primeiras porções do jejuno (Figura 7) [(GUYTON; HALL, 2011)].

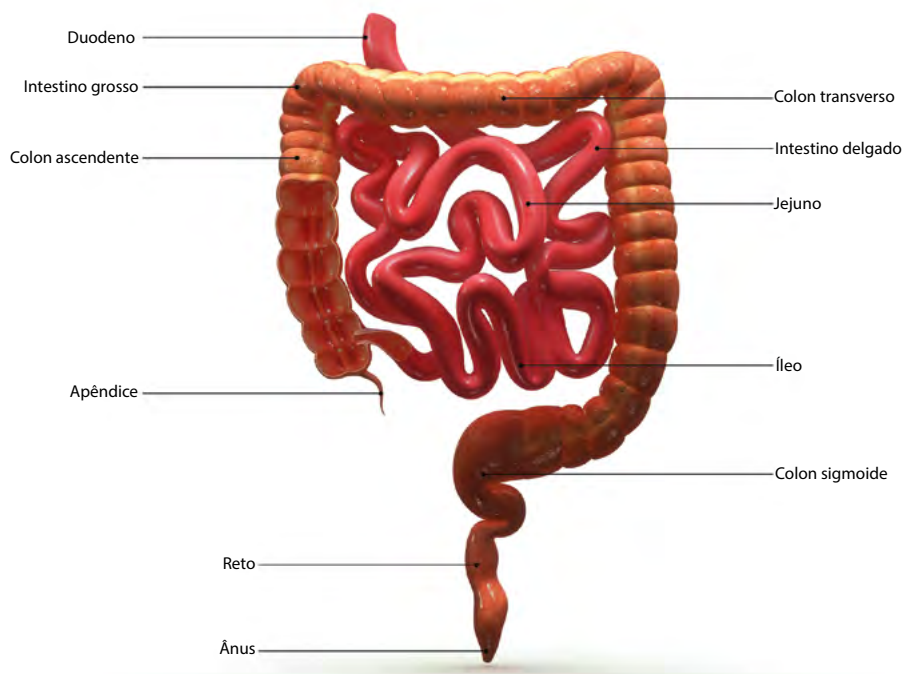


Figura 8 - Intestinos e suas divisões anatômicas / Fonte: a Autora

Descrição da Imagem: o intestino delgado (tubo vermelho enovelado) e intestino grosso (tubo em forma de "U" invertido e cheia de segmentos) estão representados na imagem. Começando pelo intestino delgado, do ápice para a base, temos o tubo de entrada, o duodeno, que segue para o jejuno e termina no íleo. No intestino grosso, na base o "U" do lado esquerdo temos o apêndice, que se conecta ao cólon ascendente (parte vertical da estrutura), em seguida, temos o cólon transverso (parte superior do U invertido e se conecta com o cólon descendente (parte vertical) e, em seguida, com o cólon sigmoide (curvatura em direção ao centro do abdome), terminando no reto (pequena estrutura na vertical, no centro) e ânus.

Pensando em conteúdo a ser absorvido, podemos destacar que os carboidratos são principalmente absorvidos no duodeno, enquanto que as proteínas são absorvidas no jejuno. Este último também é responsável por absorver a maior parte das gorduras.

Já o íleo está envolvido na absorção de **vitamina B12**, sais biliares e toda a digestão dos produtos que não foram absorvidos no duodeno e no jejuno. Embora os 3 estejam envolvidos em absorções de conteúdos diferentes, eles compartilham em comum a absorção de água e eletrólitos.

Vamos então trabalhar com essas porções intestinais e seus processos de digestão e absorção a seguir.

No **duodeno** desembocam secreções de outras glândulas anexas que atuarão sobre o quimo, sendo elas o suco pancreático, produzido pelo pâncreas, no qual contém diversas enzimas digestivas, e secreções provenientes do fígado, a bile. Os sais biliares têm ação detergente, emulsificando o quimo (fragmentando suas gotas de gorduras em milhares de microgotículas).

O suco pancreático contém água, enzimas e grandes quantidades de bicarbonato de sódio. O pH do suco pancreático oscila entre 8,5 e 9. Sua secreção digestiva é responsável pela hidrólise da maioria das moléculas de alimento, como os carboidratos, além de proteínas, gorduras e ácidos nucleicos. Enzimas presentes no suco pancreático são: amilase pancreática (fragmenta o amido em moléculas de maltose); lipase pancreática (hidroliza as moléculas de um tipo de gordura, os triacilgliceróis, originando glicerol e álcool, que veremos na digestão de lipídeos); e nucleases (atuam sobre os ácidos nucleicos, separando seus nucleotídeos) [(SILVERTHORN, 2017)].

Cerca de 15 a 30 minutos depois do quimo ser transferido do estômago para duodeno, e este se misturar ao suco pancreático, praticamente todos carboidratos terão sido digeridos. Os carboidratos são quase totalmente convertidos em maltose e pequenos polímeros de glicose antes de passar além do duodeno ou do jejuno superior. Células conhecidas como enterócitos (Figura 7), que revestem as vilosidades do intestino delgado, contém entre outras, três enzimas que são capazes de clivar os dissacarídeos lactose, maltose e sacarose em monossacarídeos.

Essas enzimas ficam localizadas nos enterócitos que formam grandes e volumosas microvilosidades intestinais e são nessas microvilosidades que podemos encontrar essas enzimas em maior quantidade (GUYTON; HALL, 2011). Essas enzimas estão listadas, a seguir, de acordo com o carboidrato que vão digerir:

1. lactase: digestão de lactose em glicose + galactose;
2. maltase: digestão de maltose em glicose + glicose;
3. sacarase: digestão de sacarose em glicose + frutose.

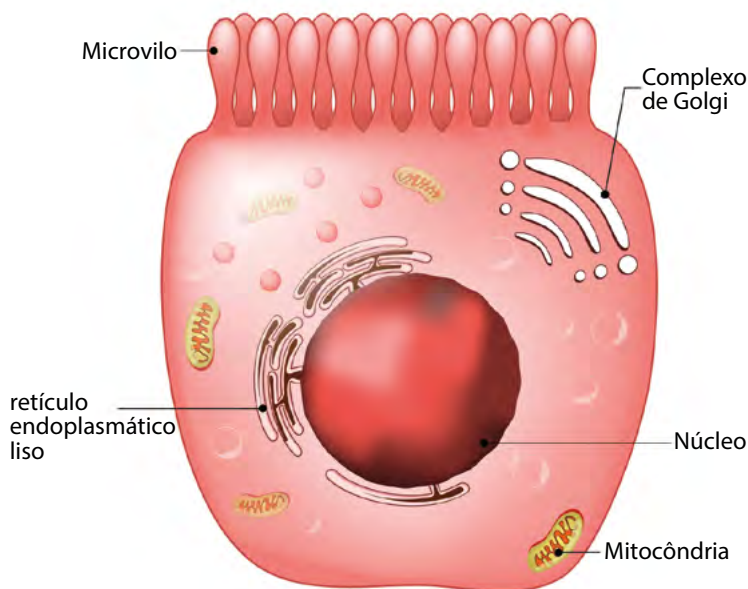


Figura 9 - Célula absorptiva - enterócito / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: temos a representação esquemática do enterócito, como uma célula rosa retangular e levemente arredondada, com núcleo representado por um círculo vermelho interno à célula, de onde parte o retículo endoplasmático rugoso (bolsas reticulares e concêntricas ao núcleo). Além disso, destaca-se também o complexo de Golgi, evidenciado como cisternas concêntricas brancas com face côncava voltada ao núcleo, e as mitocôndrias (estruturas alongadas amarelas). Pode-se perceber no ápice desta célula a presença de invaginações em forma de dedos conhecidas como microvilosidades.

Após a digestão é ali mesmo no intestino delgado que ocorre a absorção desses carboidratos simples, os monossacarídeos. Essa absorção ocorre via cotransporte de sódio (cotransportador Na^+ - glicose) e difusão facilitada.



PENSANDO JUNTOS

Vamos detalhar mais sobre isso? A glicose entra na célula juntamente com o sódio, pelo transporte do tipo simporte, por uma proteína conhecida como SGLT, e sai para o líquido intersticial pela proteína GLUT2.

Já a frutose entra por difusão facilitada, pela proteína GLUT5 e sai pela proteína GLUT2 (Figura 8) [(SILVERTHORN, 2017)].

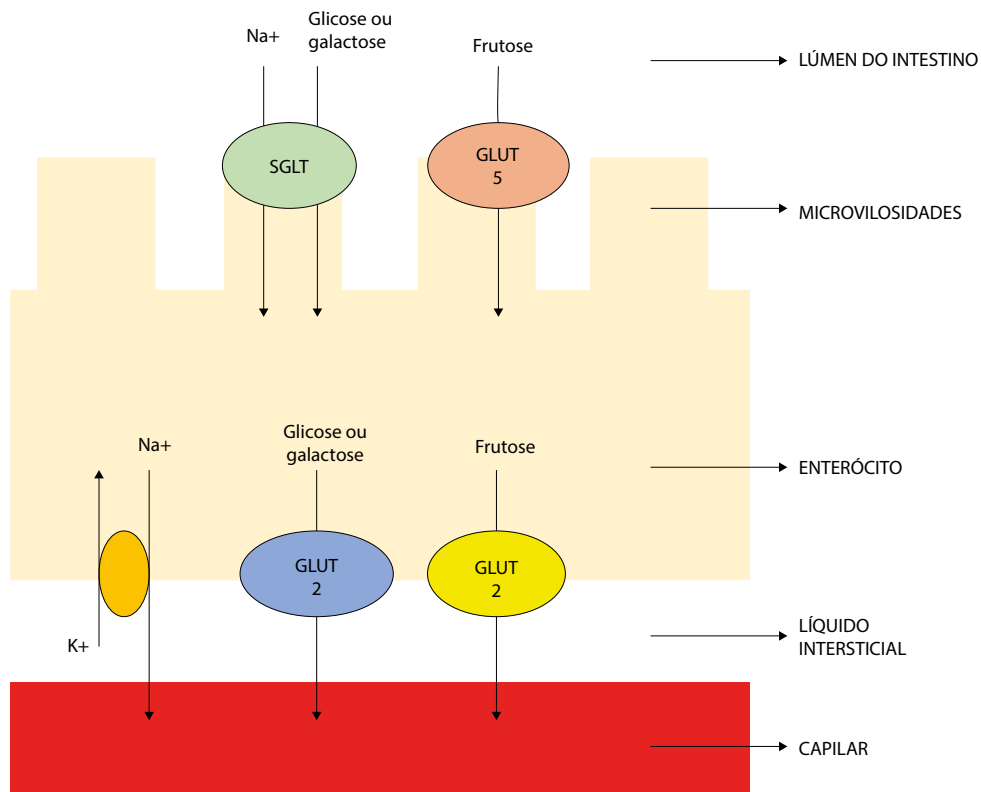


Figura 10 - Esquema da absorção de glicose e frutose pelo intestino delgado / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a estrutura rosa representa o enterócito com invaginações no ápice que evidenciam as microvilosidades. Abaixo do enterócito, temos um espaço vazio seguido por um capilar (retângulo horizontal vermelho). Na microvilosidade, temos uma proteína chamada SGLT (círculo verde no ápice da microvilosidade), que é responsável pelo cotransporte de sódio (Na^+) glicose. A glicose atravessa o enterócito e alcança o LEC e deste para o capilar, passando por uma proteína de transporte GLUT 2 (círculo azul na base do enterócito). O sódio que entrou também alcança o capilar por uma bomba de sódio potássio por proteína de transporte dependente de ATP (círculo alaranjado). Na microvilosidade, temos uma proteína chamada GLUT 5 (círculo marrom no ápice da microvilosidade), que é responsável pelo transporte de frutose. A frutose atravessa o enterócito e alcança o capilar passando por uma proteína de transporte GLUT 2 (círculo amarelo na base do enterócito).

Agora vamos detalhar a **digestão e absorção de proteínas** (SILVERTHORN, 2017). As enzimas que realizam a digestão das proteínas são classificadas em 2 grupos: as endopeptidases (proteases) e as exopeptidases.

ENDOPEPTIDASES

As endopeptidases são secretadas como pró-enzimas inativas e são ativadas no lúmen do TGI, por exemplo, a pepsina secretada no estômago, e a tripsina e quimo-tripsina secretada pelo pâncreas.

EXOPEPTIDASES

Já as exopeptidases liberam os aminoácidos dos peptídeos, clivando-os a partir de suas extremidades, por exemplo, a carboxipeptidase, secretada pelo pâncreas.

A principal enzima envolvida na digestão de proteínas é a pepsina (estômago), ativa em pH 2,0 a 3,0 e inativa em pH acima de 5,0 e como pode ver, para que essa enzima tenha ação digestiva sobre a proteína, os sucos gástricos precisam ser ácidos. A **pepsina** apenas inicia o processo de digestão das proteínas, digerindo de 10 a 20% do total proteico, convertendo-as em proteoses, peptonas e outros polipeptídios.



ZOOM NO CONHECIMENTO

As glândulas gástricas secretam grande quantidade de ácido clorídrico (HCl). Esse HCl é secretado pelas células parietais, como já estudamos, a um pH em torno de 0,8, que mistura ao conteúdo gástrico, fazendo então com que o pH da mistura fique entre 2 e 3, faixa favorável à atividade da pepsina.

Uma degradação posterior ocorre no intestino delgado superior – duodeno e jejuno, pelas enzimas proteases tripsina e quimiotripsina. Apenas pequena porcentagem de proteína é digerida completamente pelos sucos pancreáticos (liberando aminoácidos individuais aptos para serem absorvidos). A maioria é digerida até dipeptídeos e tripeptídeos que são ainda digeridos pelas carboxipeptidases (secretadas pelo pâncreas e que agem na extremidade carboxiterminal) ou pelas aminopeptidases, enzimas localizadas na membrana apical dos enterócitos – um local chamado de borda em escova, que agem na extremidade

aminoterminal do polipeptídeo, transformando os polipeptídeos em pequenos peptídeos e aminoácidos passíveis de serem transportados para o interior do enterócito (SILVERTHORN, 2017) (Figura 9).

No citosol do enterócito existem várias outras peptidases para os tipos de aminoácidos que ainda não foram hidrolisados. A absorção de proteínas é similar à de carboidratos, via cotransporte e/ou difusão facilitada. Após a digestão, as proteínas são absorvidas principalmente como aminoácidos livres, já que poucos dipeptídeos e tripeptídeos são absorvidos (CONSTANZO, 2012).

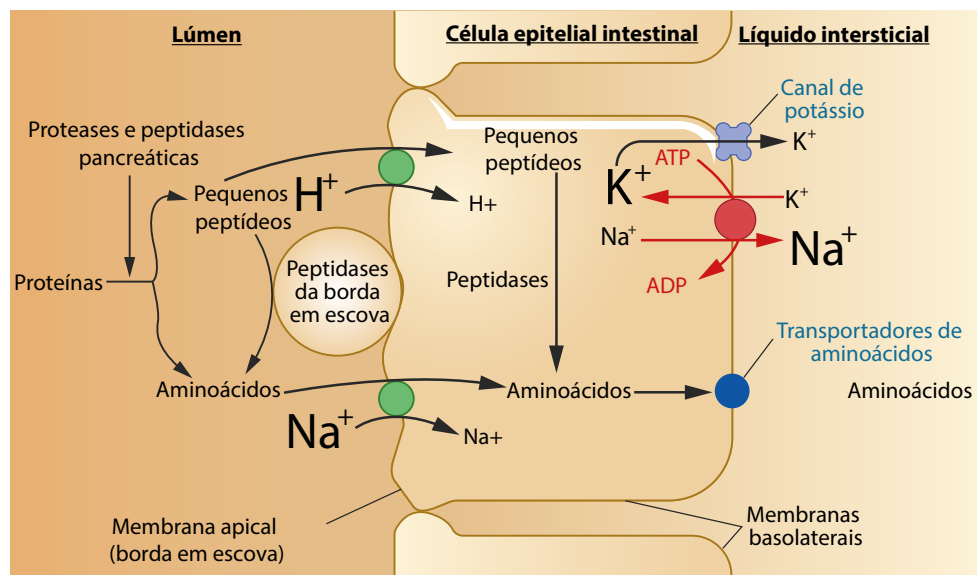


Figura 11 - Digestão e absorção de proteínas no intestino delgado / Fonte: Widmaier *et al* (2017, p. 561).

Descrição da Imagem: a imagem ilustra a célula epitelial intestinal, intermediada pelo lúmen, à esquerda, e líquido intersticial, à direita. No lúmen, proteínas e peptidases pancreáticas induzem a conversão de proteínas em pequenos peptídeos, que por ação de peptidases da borda em escova que ficam na membrana na célula intestinal, formam os aminoácidos. Estes últimos, pela proteína de transporte aminoácido/sódio (círculo verde na membrana da célula) permitem a entrada dos aminoácidos, assim como do sódio para o interior da célula. Ao mesmo tempo, os peptídeos que não foram convertidos em aminoácidos também podem entrar na célula, por meio do cotransporte com hidrogênio. No interior das células, os peptídeos podem ser convertidos a aminoácidos por peptidases. Os aminoácidos são enviados ao líquido intersticial por transportadores de aminoácidos (círculo azul na membrana da célula). O excesso de potássio sai da célula por um canal de potássio (estrutura em forma de borboleta azul na mesma da célula). Por transporte antiporte (proteína vermelha) o potássio entra na célula e o sódio sai, mediados pela ativação por ATP.

Agora vamos enfatizar a **digestão e absorção de lipídeos**. Para isso, devemos lembrar que as chamadas gorduras neutras, os triglicerídeos, são formados pelo glicerol esterificado com 3 moléculas de ácido graxo (gordura neutra e principal constituinte dos alimentos de origem animal). Na dieta existe também quantidade pequena de colesterol, fosfolípido e ésteres de colesterol (SILVERTHORN, 2017).

A maior parte da digestão lipídica ocorre no intestino delgado. Primeiramente, a digestão da gordura é feita pela quebra da gordura em partículas pequenas de maneira que enzimas hidrossolúveis possam agir na superfície das partículas. Como você deve lembrar, esse processo é chamado emulsificação da gordura e começa pela agitação no estômago que mistura a gordura com os produtos de secreção gástrica. A maior parte da emulsificação ocorre no duodeno sob a influência da bile, a qual é uma secreção do fígado que não contém enzimas digestivas, mas contém sais biliares, que facilitam a digestão enzimática de gorduras.

Já a digestão enzimática dos lipídeos é feita **por lipases**, enzimas responsáveis por remover dois ácidos graxos de cada molécula de triacilglicerol, formando dois ácidos graxos livres e um monoglicerol. A enzima mais importante para a digestão dos triglicerídeos é a lipase pancreática, já mencionada anteriormente, presente em enorme quantidade no suco pancreático, e suficiente para digerir em um minuto todos os triglicerídeos (GUYTON; HALL, 2011), enquanto que as lipases gástricas e lingual tem uma menor contribuição da digestão da gordura, principalmente, dos ácidos graxos de cadeia longa. Porém você precisa saber que mesmo os sais biliares tendo ajudado na emulsificação quebrando a tensão superficial das gotas de gordura, para que por movimentos mecânicos (agitação) as gorduras sejam quebradas em partículas bem menores, eles tendem a impedir a lipase de acessar as gorduras.



Para que a lipase não seja bloqueada ou removida pelos sais biliares presentes na emulsão, ela se combina com um cofator secretado pelo pâncreas, a colipase, que desloca os sais biliares permitindo o acesso a gordura (GUYTON; HALL, 2011; SILVERTHORN, 2017).

Os **sais biliares** têm um papel adicional que é o de remover monoglicerídeos e ácidos graxos livres, que de outro modo, o acúmulo desses produtos podem impedir a continuação da digestão. Esses sais em concentrações elevadas o suficiente na água, formam as micelas, agregados com 20 a 40 moléculas de sais biliares.

VOCÊ SABE RESPONDER?

E como é a absorção desses lipídeos presos em micelas?

Os grupos polares dos sais biliares que se projetam para fora, cobrindo a superfície da micela, permitem que a mesma se dissolva na água presente no quimo, ficando de forma estável até que ocorra a absorção da gordura presente na micela (GUYTON; HALL, 2011).

As **micelas** realizam a função carreadora importante para absorção dos monoglicerídeos e ácidos graxos pela borda em escova dos enterócitos. Depois de entrar na célula epitelial intestinal, os ácidos graxos e monoglicerídeos são captados pelo retículo endoplasmático liso da célula, sendo usados para formar novos triglicerídeos, os quais serão transferidos na forma de quilomícrons para o sangue circulante (Figura 10) [(CONSTANZO, 2012)].

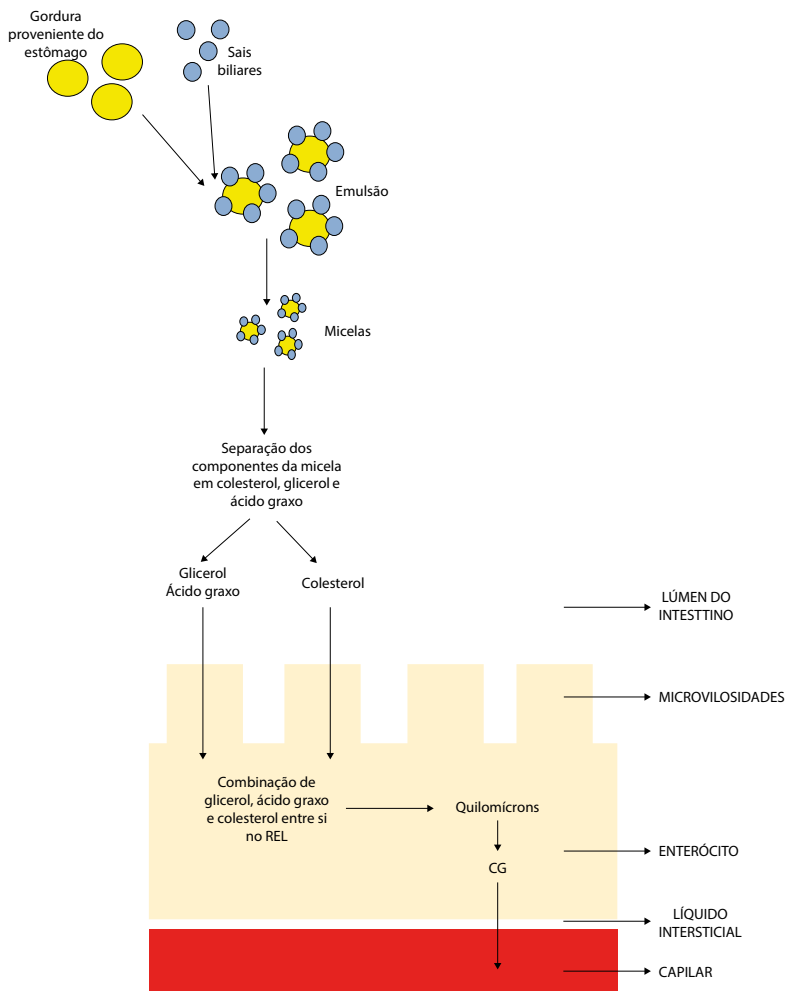


Figura 12 - Digestão e absorção de gorduras / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a estrutura rosa representa o enterócito com invaginações no ápice que evidenciam as microvilosidades. Abaixo do enterócito, temos o líquido intersticial e o capilar (retângulo horizontal vermelho). No lúmen estão presentes as gorduras provenientes do estômago (círculos amarelos). Estes se combinam com os sais biliares (círculos menores azuis), num processo chamado de emulsão, ficando combinados entre si (gordura parte central rodeada pelos sais biliares). Dessa emulsão temos as micelas (estrutura parecida com as observadas na emulsão, porém menores). Estas micelas se dissociam em colesterol, glicerol e ácidos graxos. Os gliceróis e ácidos graxos movem-se por difusão para dentro do enterócito, assim como o colesterol. No enterócito, esses lipídios se combinam no retículo endoplasmático liso (REL) formando os quilomícrons, os quais são transportados ao complexo de Golgi (CG) e destes para o capilar.

As micelas dos sais biliares continuam no quimo onde são reutilizadas para a incorporação de novos produtos de digestão da gordura (ácidos graxos e monoglicerídeos).

**PENSANDO JUNTOS**

Você já parou para pensar que quando estamos com refluxo, se ele não for cuidado de maneira correta, a longo prazo pode evoluir para uma gastrite e/ou esofagite, dependendo de sua localização? As agressões contínuas e repetidas ao sistema digestório, em especial ao esôfago e estômago, podem levar a um desequilíbrio enzimático, ocasionando dores localizadas nestas regiões. Muitas dessas dores podem ser causadas pela própria alimentação e também pelo próprio estresse da vida diária. Isso porque essas patologias têm um caráter psicossomático no agravamento da sintomatologia.

A gastrite, portanto, é uma inflamação da mucosa gástrica que pode ser causada por infecções por *Helicobacter pylori*, por medicamentos ou intoxicantes, como bebidas alcoólicas, problemas autoimunes, além do fator psicológico, como o estresse. Em algumas situações pode não haver de início sintomas, mas geralmente vem acompanhado de dores e pode haver sangramento. Como ela se dá por inflamação e lesão no trato gastrointestinal, em geral ela vem acompanhada de bastante desconforto e dor local.

Você até aqui aprendeu que a digestão ocorre até as primeiras porções do intestino delgado assim como a absorção dos nutrientes ocorre nesse órgão. Mas e o **intestino grosso**, qual o seu papel? É no intestino grosso que ocorre o processamento de vários carboidratos complexos e em menor quantidade de proteínas que não foram digeridas e absorvidas no intestino delgado. O intestino absorve esses nutrientes pelo processo de fermentação e por isso ele está povoado de centenas de espécies diferentes de bactérias.

Nas porções mais proximais do intestino grosso ocorre em especial a fermentação de carboidratos, já na porção mais distal ocorre a fermentação das proteínas. Deste processo de fermentação substâncias tóxicas podem ser produzidas, como por exemplo amônia, fenóis, indóis e enxofre. Alguns desses metabólitos tornam-se fonte de nitrogênio para o próprio crescimento bacteriano, e os compostos residuais que não forem absorvidos são eliminados com as fezes.

Já **as gorduras** que possam atingir o intestino grosso, estas não são absorvidas e passam a fazer parte das fezes e são expelidas com elas. É importante lembrar aqui da contribuição dos alimentos pré e probióticos, muito importantes para as bactérias presentes neste tubo.

Os **prebióticos**, como oligossacarídeos não digeríveis, são alimentos lentamente fermentáveis e podem auxiliar na proliferação microbiana. Já os probióticos são culturas bacterianas ativas que beneficiam nosso organismo por “repovoar” o tubo. Acredita-se que esses suplementos levam ao aumento na produção de mucina ou interferem, diminuindo a interação entre bactérias patogênicas e a mucosa do cólon.

Além das funções acima, o intestino grosso, em especial o cólon proximal, é responsável pela absorção de água e eletrólitos, importantes componentes para nosso metabolismo.

Você já deve ter sofrido alguma vez na vida com dores fortes abdominais, que podem ter sido esporádicas, mas que podem ter evoluído para uma gastrite ou esofagite por exemplo. Essas patologias podem danificar seriamente o **sistema digestório**, prejudicando a ingestão de conteúdos simples como leite e derivados, até mesmo a ingestão de produtos mais gordurosos como um pedaço de bacon ou um sanduíche.



INDICAÇÃO DE LIVRO

O Cérebro Desconhecido

Editora: Objetiva

Autor: Helion Póvoa

Comentário do autor: O doutor Helion Póvoa revela as incríveis potencialidades terapêuticas do intestino, órgão cuja importância vem sendo resgatada pelos médicos nas últimas décadas. Este livro trata sobre o sistema nervoso entérico e assim pode ajudá-lo a compreender melhor este sistema.



NOVOS DESAFIOS

Entender o funcionamento do TGI nos faz perceber o quão complexa é sua organização e o quão se faz importante uma abordagem completa do assunto. Entender como o alimento é processado nos permite entender o surgimento de algumas patologias que podem se iniciar de forma esporádica, mas que podem ser contínuas e se tornarem crônicas. Você, enquanto profissional da área da saúde tem papel relevante nesse contexto, para o fornecimento não simplesmente de uma dieta alimentar, mas de uma reeducação alimentar, em que muitas vezes o alimento não precisa ser excluído, mas apenas manipulado de forma a ser mais acessível pelas nossas enzimas digestivas.

VAMOS PRATICAR

1. Em relação ao sistema digestório, verificamos semelhanças e diferenças entre suas partes, as quais determinam sua composição anatômica e sua contribuição fisiológica para a digestão e absorção dos alimentos.

Sobre esse tema, analise as assertivas e assinale a alternativa correta:

- I - As células parietais estomacais são células arredondadas com grande quantidade de mitocôndrias em seu citosol. Por estímulo da gastrina, por exemplo, estas células ativam suas bombas de prótons, para produzir HCl.
 - II - A amilase salivar pode realizar a digestão de carboidratos, na mesma intensidade com que este processo ocorre nos enterócitos intestinais. Estes últimos apresentam em suas microvilosidades uma imensa quantidade de enzimas responsáveis pela quebra de dissacarídeos em monossacarídeos.
 - III - Os enterócitos intestinais são células colunares com grande quantidade de microvilosidades. A função destas células é atuar na absorção e digestão de nutrientes, por meio das enzimas que possuem nessas microvilosidades.
- a) Apenas a assertiva I está correta.
 - b) Apenas a assertiva II está correta.
 - c) Apenas a assertiva III está correta.
 - d) Apenas as assertivas I e III estão corretas.
 - e) Apenas as assertivas I e II estão corretas.
2. A inervação do sistema digestório é comandada por dois grandes grupos de inervação, a intrínseca e a extrínseca. Sobre elas podemos afirmar que:
 - a) A inervação parassimpática é suprida pelo nervo vago e nervo pélvico. O nervo vago inerva o TGI inferior, e o nervo pélvico inerva o TGI superior.
 - b) No sistema nervoso parassimpático, os neurônios pré-ganglionares são classificados como colinérgicos (liberam acetilcolina) ou peptinérgicos (liberam substância P e peptídeo vasoativo inibitório, ou também chamado VIP).
 - c) Na inervação parassimpática, as fibras pré-ganglionares são relativamente longas e fazem sinapse nos gânglios celiaco, mesentérico superior, mesentérico inferior e hipogástrico.
 - d) A inervação intrínseca ou sistema nervoso entérico coordena todas as funções do TGI, na presença de inervação extrínseca.
 - e) Os gânglios do sistema nervoso entérico recebem informação pelos sistemas nervosos parassimpático e simpático, que modulam sua atividade.

VAMOS PRATICAR

3. Sobre o trato gastrointestinal, temos uma série de eventos que englobam motilidade, secreção, digestão e absorção, que favorecem a distribuição correta do alimento no corpo. Sobre esses processos assinale a alternativa correta:
- a) As contrações fásicas são aquelas mantidas por minutos ou horas e ocorrem em alguns esfíncteres de músculo liso e na porção proximal do estômago.
 - b) As células parietais são as responsáveis por secretar o ácido clorídrico no lúmen do estômago. Este processo é dependente da anidrase carbônica, num evento conhecido como bomba de prótons.
 - c) A principal enzima envolvida na digestão de carboidratos é a pepsina do estômago, ativa em pH 5,0 e inativa em pH entre 2,0 a 3,0. Para que essa enzima tenha ação digestiva sobre a proteína, os sucos gástricos precisam ser ácidos.
 - d) A glicose para ser absorvida entra na célula intestinal por uma proteína SGLT e sai pela proteína GLUT5. Já a frutose entra pela proteína GLUT2 e sai pela proteína GLUT5.
 - e) As contrações tônicas ocorrem por meio de ciclos de contração e relaxamento que duram apenas alguns segundos e ocorre na região distal do estômago e no intestino delgado.

REFERÊNCIAS

CONSTANZO, L.S. Fisiologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

SILVERTHORN, D.U. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

WIDMAIER, E. P. *et al.* Vander - Fisiologia Humana. 14. ed. [S. l.]: Grupo GEN, 2017.

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

1. Opção D.

I) As células parietais estomacais são células arredondadas com grande quantidade de mitocôndrias em seu citosol. Por estímulo de gastrina, por exemplo, estas células ativam suas bombas de prótons, para produzir HCl, já que para isso ocorrer foi necessário a liberação de gás carbônico e outros componentes da respiração realizada pela mitocôndria.

II) Apesar da amilase salivar poder realizar a digestão de carboidratos, a maior parte desse processo é realizado pelos enterócitos intestinais. Estes apresentam em suas microvilosidades uma imensa quantidade de enzimas responsáveis pela quebra de dissacarídeos em monossacarídeos.

III) Os enterócitos intestinais são células colunares altas com núcleo oval, com a borda em escova. A função destas células é atuar na digestão de nutrientes, por meio das enzimas que possuem em suas microvilosidades.

2. Opção E.

a) A inervação parassimpática é suprida pelo nervo vago e nervo pélvico. O nervo vago inerva o TGI superior, e o nervo pélvico inerva o TGI inferior.

b) No sistema nervoso parassimpático, os neurônios pós-ganglionares são classificados como colinérgicos (liberam acetilcolina) ou peptinérgicos (liberam substância P e peptídeo vasoativo inibitório, ou também chamado VIP).

c) Na inervação simpática, as fibras pré-ganglionares são relativamente curtas e fazem sinapse nos gânglios celiaco, mesentérico superior, mesentérico inferior e hipogástrico.

d) A inervação intrínseca ou sistema nervoso entérico coordena todas as funções do TGI, mesmo na ausência de inervação extrínseca.

e) Os gânglios do sistema nervoso entérico recebem informação pelos sistemas nervosos parassimpático e simpático, que modulam sua atividade.

3. Opção B.

a) As contrações tônicas são aquelas mantidas por minutos ou horas e ocorrem em alguns esfíncteres de músculo liso e na porção proximal do estômago.

b) As células parietais são as responsáveis por secretar o ácido clorídrico no lúmen do estômago. Este processo é dependente da anidrase carbônica, num evento conhecido como bomba de prótons.

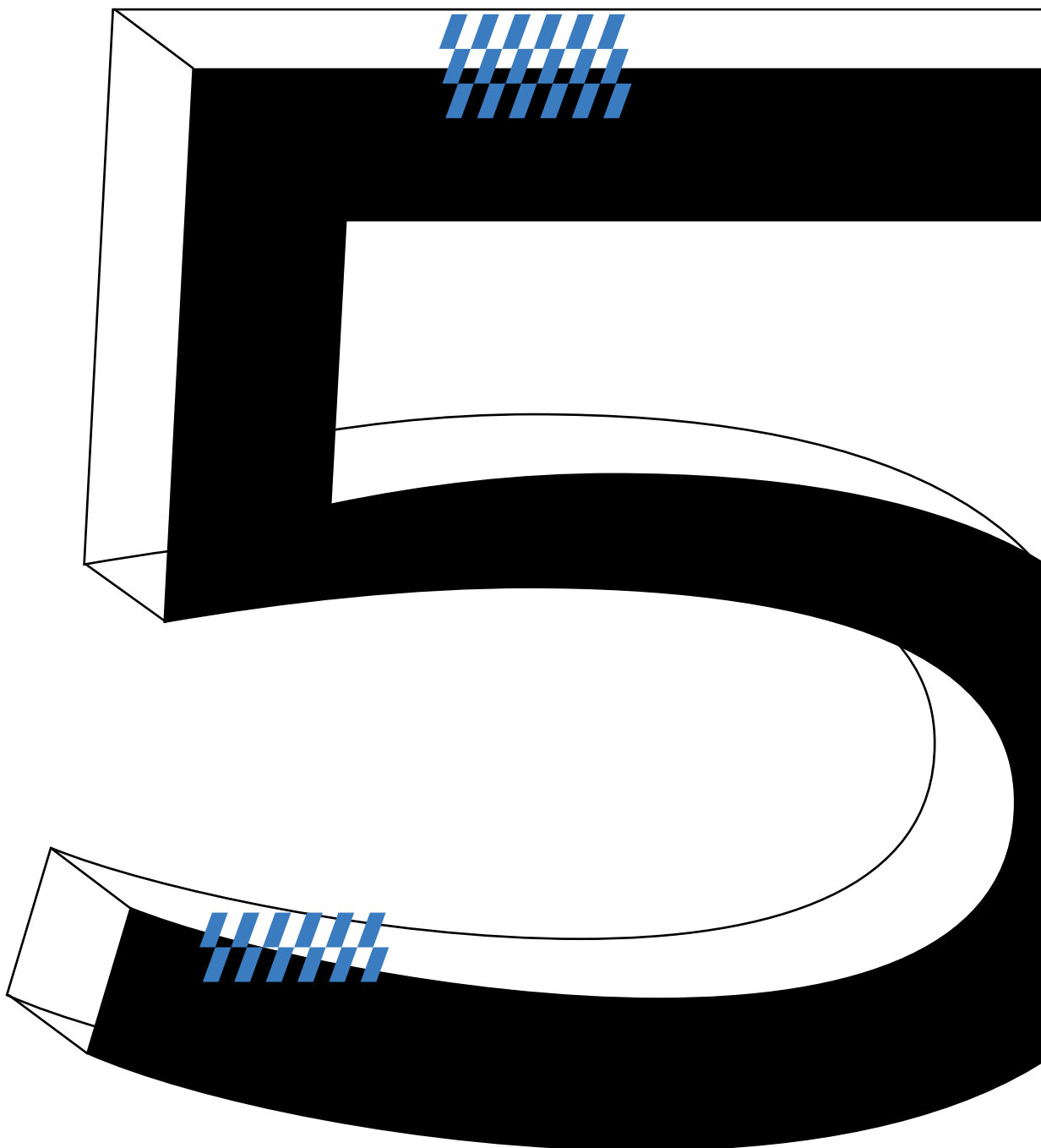
c) A principal enzima envolvida na digestão de proteínas é a pepsina do estômago, ativa em pH 2,0 a 3,0 e inativa em pH acima de 5,0. Para que essa enzima tenha ação digestiva sobre a proteína, os sucos gástricos precisam ser ácidos.

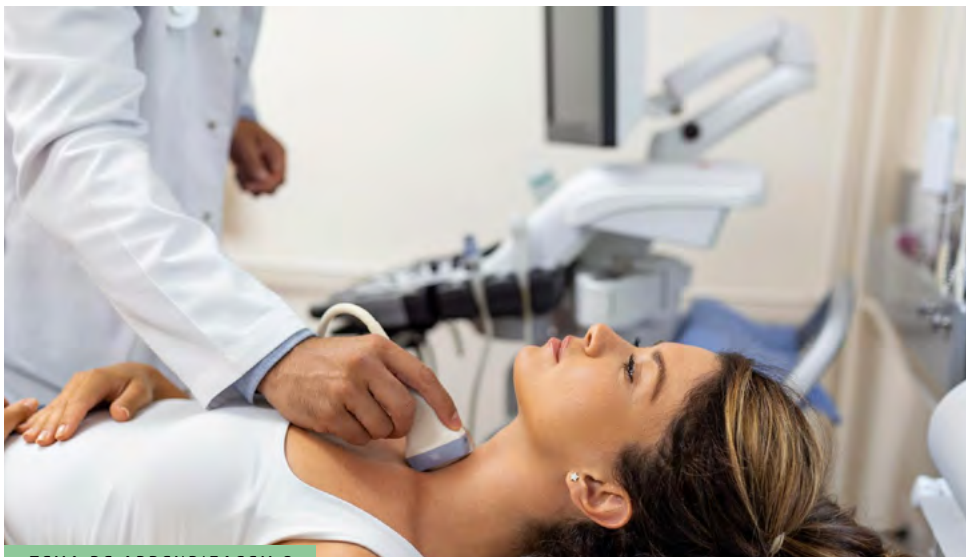
d) A glicose para ser absorvida entra na célula intestinal por uma proteína SGLT e sai pela proteína GLUT2. Já a frutose entra pela proteína GLUT5 e sai pela proteína GLUT2.

e) As contrações fásicas ocorrem por meio de ciclos de contração e relaxamento que duram apenas alguns segundos e ocorre na região distal do estômago e no intestino delgado.

[illegible]

 *unidade*





TEMA DE APRENDIZAGEM 8

FISIOLOGIA DO SISTEMA ENDÓCRINO

MINHAS METAS

- Explorar a síntese dos diferentes tipos de hormônios: peptídicos, esteróides e amina.
- Compreender os mecanismos de regulação hormonal, incluindo a retroalimentação e os receptores.
- Estudar o eixo hipotalâmico-hipofisário e os principais hormônios atuantes, como o ACTH, hormônio do crescimento, prolactina, ADH e ocitocina.

INICIE SUA JORNADA

Neste tema de aprendizagem, você terá uma visão introdutória sobre o sistema endócrino, compreendendo melhor a síntese dos diferentes tipos de hormônios: os peptídicos, esteróides e amina. Além disso, serão abordados os principais tipos de regulação por retroalimentação e por receptores. Também será abordado o mecanismo de ação dos hormônios e segundos mensageiros. Após essa abordagem você estudará o eixo e as relações hipotalâmicas-hipofisárias, enfatizando as diferenças entre adenohipófise e neurohipófise, e seus principais hormônios atuantes: o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio do crescimento, prolactina, hormônio antidiurético (ADH) e ocitocina.



EU INDICO

Vamos falar mais sobre a atuação dos hormônios sexuais, síndrome do ovário policístico e o papel nutricional? Ouça esse podcast e descubra mais sobre esses hormônios.

Recursos de mídia disponível no conteúdo digital no ambiente virtual de aprendizagem



DESENVOLVA SEU POTENCIAL#

O **sistema endócrino** é um dos grandes guias do metabolismo e demais funções corpóreas. Através dele muito se pode entender sobre os desencadeamentos das funções vitais do ser humano.

A partir disso se faz claro que ele também sofre um controle para que suas atividades sejam desempenhadas em tempos e ocasiões corretas. Mas você sabe como é controlado o sistema endócrino, quais seus componentes e atuações?



PENSANDO JUNTOS

Imagine uma mãe que acabou de ter um filho, e no momento que vai amamentar, olha carinhosamente seu bebê, e numa sucção há uma relação tão forte que o leite começa a ser liberado num volume bem grande. Ainda, a contínua relação mãe-filho induzem cada vez mais a secreção e ejeção do leite. Como você explica isso? Como poderíamos relacionar a produção e ejeção do leite ao contato mãe-filho? Como a dificuldade de amamentar poderia afetar o metabolismo do filho? Quais as relações entre a amamentação, sistema endócrino e imune estão aqui presentes?

Quando falamos em hormônios gestacionais, por exemplo, como os envolvidos na produção e ejeção do leite, temos que levar em consideração que vários são os fatores que regulam e podem estimular, ou até mesmo inibir a atuação de tais hormônios. Fatores como cheiro, gosto, órgãos dos sentidos, além do próprio hormônio podem atuar sobre a célula que a produziu, estimulando ou inibindo uma determinada ação fisiológica.

Compreender a ação dos hormônios e a relação deste com outros sistemas, como a relação descrita acima, inclusive sua relação com outras vias hormonais e suas atuações, nos permite compreender por exemplo, o que pode estar ocorrendo quando existe alguma disfunção importante. Além disso, devemos levar em consideração que a amamentação tem implicações no metabolismo e sistema imune do filho.

O conteúdo do leite materno apresenta componentes químicos alimentares, vitaminas, sais, e até mesmo células que colaboram para o desenvolvimento do sistema imune do bebê e atuam diretamente na sensação de saciedade após a

ingestão do leite materno. Vamos hipotetizar a seguinte situação: essa mãe citada, amamenta constantemente seu filho, e tem percebido que seu leite “está secando”. Não relata ter nenhum problema alimentar e frequentemente amamenta seu filho em local adequado com bastante interação com o seu bebê.



O que poderia estar acontecendo? Será que algo está errado? Por que seu filho não consegue mais mamar? Quais hormônios são responsáveis pela produção e ejeção do leite?

É o mesmo hormônio que desempenha as duas funções? Qual a relação entre amamentação, sistema endócrino e o desenvolvimento do sistema imune e digestivo do bebê? Pesquise na bibliografia de apoio, livros e demais redes sobre o motivo do leite “estar secando” e verifique. Existe na literatura causas para essa alteração? Para isso, antes de buscar sobre essa alteração verifique os nomes e atuações destes hormônios nas diferentes etapas de amamentação. Com esses dados em mãos, e com a ajuda da internet, construa um fluxograma que relacione os hormônios envolvidos de modo a construir um eixo com esses hormônios. Além disso, tente hipotetizar se algum ponto ou algo desse eixo possa estar em descompasso e possa ser responsável pela dificuldade da mesma em amamentar.

Pensar na amamentação logo nos vêm à cabeça que a mãe deve fazê-lo em local adequado, e para garantir um processo eficiente que ela precisa o fazer de maneira adequada, tendo também para isso uma boa alimentação para o leite "não secar". No entanto, ainda que as condições sejam adequadas, nem sempre a liberação hormonal ocorre e isso pode estar relacionado em problemas na relação entre os componentes que integram a via de ejeção e produção de leite. Um eixo bem interessante e que pode ser o responsável por essas funções é o que integra o hipotálamo e hipófise. A completa e eficiente relação entre eles promove o sucesso da execução da atividade fisiológica.

Para iniciar nossa jornada de conhecimento sobre o **sistema endócrino**, é importante estar claro que esse sistema é composto por glândulas endócrinas e órgãos que liberam moléculas reguladoras, os hormônios, no líquido intersticial, e em seguida na corrente sanguínea. Logo, os hormônios são considerados moléculas mensageiras químicas que circulam pelo sangue e atingem seus locais de ação para estimular e/ou desempenhar algum metabolismo, regular o meio interno, favorecer processos reprodutivos, crescimento e desenvolvimento (SILVERTHORN, 2017).

Devido à relação entre o sistema endócrino e sistema circulatório, as glândulas endócrinas apresentam uma vasta vascularização e por conta disso, na maioria dos casos, pequenos níveis de hormônios circulantes já são capazes de produzir respostas efetivas.

Além das glândulas endócrinas: hipófise, tireoide, paratireoides, suprarrenais e pineal, outros órgãos e tecidos não glandulares também contém células que secretam hormônios, sendo eles: hipotálamo, o timo, o pâncreas, os ovários, os testículos, os rins, o estômago, o fígado, o intestino delgado, a pele, o coração, o tecido adiposo e também a placenta (TORTORA; NIELSEN, 2019) (Figura 1), considerada uma fonte adicional de hormônios sexuais (GUYTON; HALL, 2011).

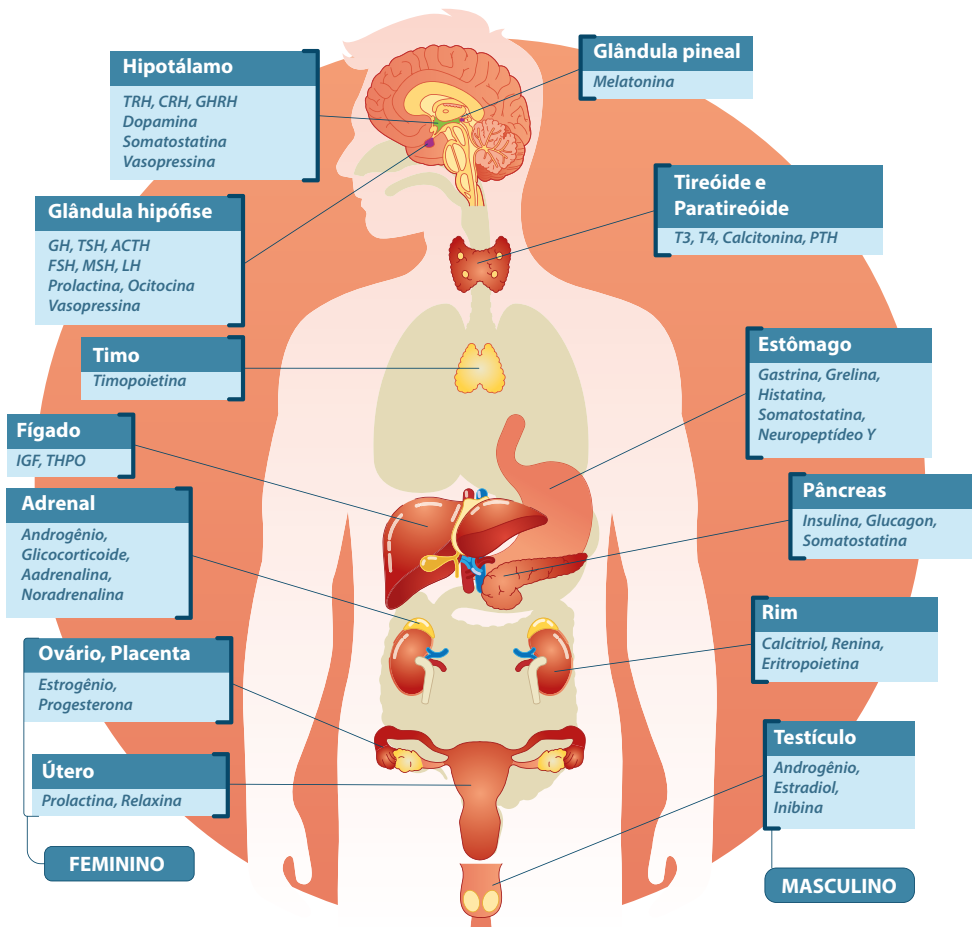


Figura 1 - glândulas endócrinas e órgãos produtores de hormônios / Fonte: a Autora.

Descrição da imagem: a imagem mostra o corpo humano, com diferentes órgãos em evidência e os hormônios por eles produzidos. Na cabeça temos o hipotálamo, seguido da pineal e hipófise. Abaixo temos a tireoide e paratireoide, seguida do timo, estômago, fígado, pâncreas, adrenais e rins. Ainda destaca-se o ovário, placenta, útero e testículos.

Os hormônios podem agir sob 3 formas distintas:

1. controlando as reações enzimáticas;
2. controlando o transporte de íons ou moléculas através das membranas celulares e;
3. controlando a expressão gênica e a síntese proteica.

A própria terminologia da palavra justifica sua ação, em que *hormon* significa excitar. Lembrando que estes hormônios são produzidos por células que podem estar dispersas, ou compondo as glândulas endócrinas, ou ainda formando órgãos inteiros. No quadro a seguir (quadro 1) você pode verificar a presença de algumas estruturas corporais e os hormônios por eles produzidos (SILVERTHORN, 2017).

ESTRUTURA CORPORAL	ALGUNS HORMÔNIOS RELACIONADOS
Hipotálamo	Dopamina, vasopressina
Glândula pineal	Melatonina
Hipófise	ACTH, FSH, GH, prolactina
Tireoide e paratireoide	T3, T4, calcitonina
Timo	Timotropina
Estômago	Gastrina, grelina, histamina
Fígado	IGF
Pâncreas	Insulina, glucagon
Adrenal	Androgênios, adrenalina
Rins	Calcitriol, renina
Ovários	Calcitriol, renina
Testículos	Androgênios

Quadro 1 - Lista de órgãos e/ou glândulas endócrinas e os respectivos hormônios produzidos por eles / Fonte: adaptado de Silverthorn, 2017.

Essas células podem produzir um único tipo de hormônio, ou hormônios diferentes, e isso está relacionado ao local onde essas células estão inseridas. Mas sob quais formas podem se apresentar os hormônios? Eles existem sob 3 formas: peptídeos, esteroides e aminas ou amínicos, sendo que os hormônios peptídicos são sintetizados a partir de aminoácidos; os hormônios esteróides são derivados do colesterol; e os hormônios amina são derivados de um único aminoácido: tirosina ou triptofano (SILVERTHORN, 2017).

Vamos abordar primeiramente os peptídicos. No núcleo o gene para o hormônio em questão é transcrito em RNA mensageiro (RNAm). Este RNAm é transferido para o citoplasma e traduzido em um pré-pró-hormônio. Esse componente tem a porção hormonal associada a um peptídeo de sinalização, que impede o término da tradução deste hormônio, até que ele possa ser encaminhado ao retículo endoplasmático rugoso e continuar a sofrer as modificações necessárias.

Quando encaminhado ao retículo, o peptídeo de sinalização é removido e a tradução prossegue, com toda a sequência peptídica produzida, convertendo o pré-pró-hormônio em pró-hormônio. Esse pró-hormônio é transferido ao complexo de Golgi, e encapsulado em vesículas secretoras.

Nestas vesículas, as quais contém enzimas proteolíticas, ocorre a clivagem do pró-hormônio, produzindo o hormônio final. Este hormônio permanece armazenado em vesículas secretoras até que a célula que os contém (células endócrinas) sejam estimuladas e possam liberá-las.

Resumidamente temos a sequência descrita (CONSTANZO, 2012):

1. O gene do DNA sintetiza RNAm no núcleo.
2. O RNAm vai para o citosol e inicia a tradução formando um pré pró-hormônio.
3. O pré pró-hormônio se liga a um peptídeo de sinalização e este complexo é encaminhado ao retículo endoplasmático rugoso.
4. No retículo o pré pró-hormônio perde o peptídeo de sinalização e continua a tradução formando o pró-hormônio.
5. O pró-hormônio é encaminhado ao complexo de Golgi onde sofre ação de enzimas formando o hormônio.
6. O hormônio ativo é liberado do complexo e fica armazenado em vesículas secretoras aguardando estímulo para ser liberado.

Agora que já estudamos sobre os hormônios peptídicos, vamos focar nos hormônios esteroides. Estes hormônios são sintetizados pelo córtex da glândula supra renal, gônadas, corpo lúteo e placenta. São exemplos destes hormônios o cortisol, aldosterona, estradiol, progesterona e testosterona. Vale lembrar que estes hormônios compartilham de uma característica em comum: todos são derivados do colesterol. Logo, uma dieta altamente restritiva em gorduras, assim como em casos de anorexia, esses hormônios podem ter sua quantidade e eficiência afetadas, já que dependem do colesterol para serem formados. Por fim, temos os hormônios amina, e nesta categoria se enquadram as catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina) e os hormônios da tireoide (CONSTANZO, 2012), exemplos de hormônios derivados da tirosina, e a melatonina, hormônio da glândula pineal derivado do triptofano (SILVERTHORN, 2017).

Para o funcionamento correto destas três categorias de hormônios, é requerido um controle, ou seja, eles precisam estar em constante regulação para que haja a homeostasia. Esta regulação se dá por mecanismos neurais ou por mecanismos de retroalimentação.

Os mecanismos neurais podem ser explicados melhor usando como exemplo as catecolaminas (Fisiologia do Sistema Nervoso). Resumidamente, temos que: nervos simpáticos pré-ganglionares formam sinapses na medula supra renal, e quando estimulados causam a secreção de catecolaminas na circulação.

VOCÊ SABE RESPONDER?

E quanto à retroalimentação?

Esta se dá quando algum elemento de resposta fisiológica a um hormônio volta a agir, direta ou indiretamente, na célula ou glândula endócrina que secreta esse hormônio, alterando sua secreção.

Existem duas formas de retroalimentação, a negativa (mais comum) e a positiva.

A **retroalimentação negativa** significa que alguma característica da ação hormonal, direta ou indiretamente, inibe a secreção adicional do hormônio.

Vamos usar como exemplo a via mais clássica hipotálamo-hipófise-tecido alvo. Antes de focarmos neste eixo, precisamos compreender anatomicamente a estrutura da hipófise (Figura 2). A hipófise, também chamada glândula pituitária, é formada por dois lobos, o anterior (adenohipófise) e o posterior (neurohipófise).

A adenohipófise deriva embriologicamente do intestino anterior primitivo, sendo composto de células endócrinas. Já a neurohipófise é derivada de tecido neural, sendo formado de um aglomerado de axônios cujos corpos celulares ficam no hipotálamo. A hipófise fica presa ao hipotálamo por uma haste chamada de infundíbulo, tendo seu controle baseado em mecanismos neurais e hormonais (SILVERTHORN, 2017).

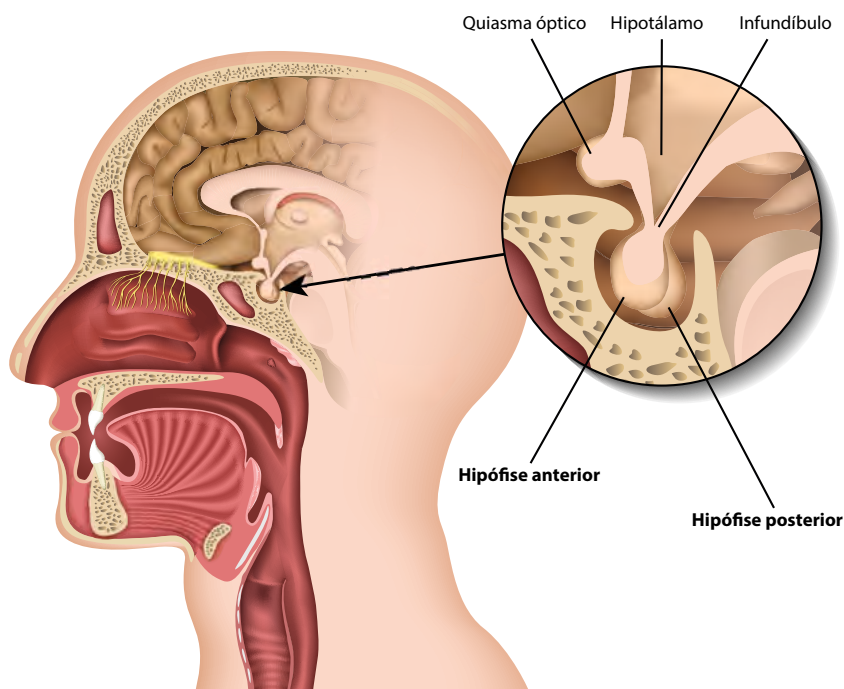


Figura 2 - Hipófise e seus lobos: anterior e posterior / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: A imagem mostra a cabeça em vista lateral com corte longitudinal para evidenciar o encéfalo. Destaca-se a hipófise e hipotálamo em vista aumentada. Ao lado esquerdo do hipotálamo temos o quiasma óptico. Abaixo do hipotálamo e conectado à hipófise temos o infundíbulo. A hipófise é mostrada destacando a hipófise anterior e a hipófise posterior.

O hipotálamo secreta um hormônio, o hormônio liberador hipotalâmico, que estimula a secreção de outro hormônio pela adenohipófise.

**EU INDICO**

Acesse o QR Code e veja a dinâmica de interação entre hipotálamo e hipófise para transmissão de informação hormonal.

Recursos de mídia disponível no conteúdo digital no ambiente virtual de aprendizagem

Este hormônio então age sobre o tecido alvo, por exemplo os testículos, que por sua vez secretam outro hormônio, por exemplo, a testosterona, a qual atua em outros tecidos-alvo (Figura 3). A testosterona pode voltar a atuar sobre a hipófise (glândula endócrina) e sobre o hipotálamo, unindo as secreções de hormônios por estes locais (GUYTON; HALL, 2011).

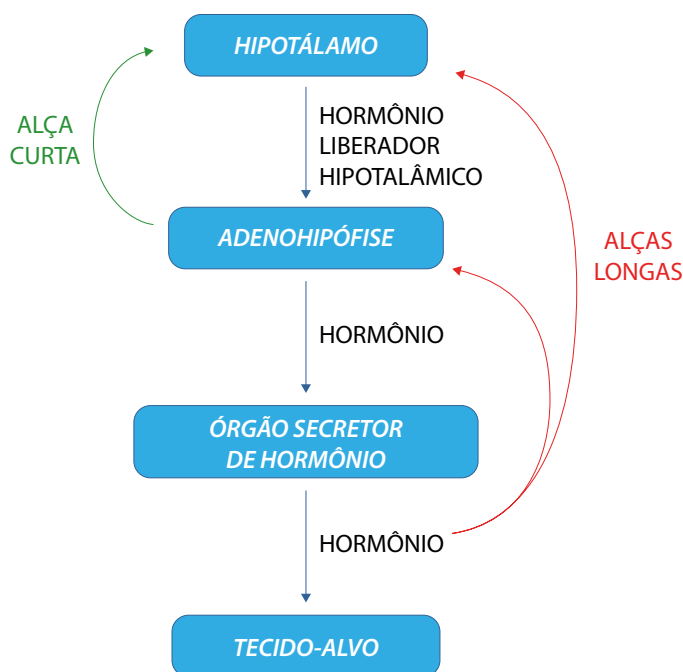


Figura 3 - Mecanismo de retroalimentação negativa / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: o fluxograma mostra o circuito hipotálamo-hipófise-órgão secretor de hormônio-tecido alvo. O retângulo azul escrito hipotálamo secreta, por retroalimentação positiva, o hormônio liberador hipotalâmico, evidenciado na seta vertical para baixo azul. Este hormônio, se liga ao retângulo azul escrito adeno hipófise. Da adeno hipófise sai a seta azul vertical para baixo, mostrando o hormônio, que se liga pela seta azul com o órgão secretor de hormônio. Esta se conecta com o tecido alvo pela seta azul para baixo, através de um dado hormônio. Retroalimentação negativa de alças longas (setas vermelhas curvas em sentido contrário ao sentido de estímulo hormonal) podem ser acionadas, fazendo com que o hormônio glandular iniba a adenohipófise, ou iniba o hipotálamo. Já pela retroalimentação de alça curta (seta verde em sentido contrário ao estímulo do eixo), se faz quando a adenohipófise inibe o hipotálamo

Existem dois tipos de retroalimentação negativa, a de alça longa e a de alça curta (Figura 3).

ALÇA LONGA
Na retroalimentação de alça longa, o hormônio volta a agir por todo o caminho até o eixo hipotálamo-hipófise.
ALÇA CURTA
Na retroalimentação de alça curta, o hormônio da adenohipófise volta a agir sobre o hipotálamo, inibindo a secreção do hormônio liberador hipotalâmico.
ALÇA ULTRACURTA
Na retroalimentação de alça ultracurta, o hormônio liberador hipotalâmico inibe sua própria secreção, por exemplo o GHRH, hormônio de liberação do hormônio de crescimento, que inibe sua própria liberação (GYUTON; HALL, 2011).

Além do exemplo anterior, temos também alguns tipos de retroalimentação negativa que não são baseadas no eixo hipotálamo-hipófise, como a insulina que regula a glicose do sangue.

A secreção de insulina é estimulada ou inibida por variações de concentrações da glicose sanguínea, ou seja, se a glicose está elevada, a secreção de insulina pancreática é estimulada, agindo sobre o fígado, músculo e tecido adiposo, para reduzir a concentração de glicose no sangue de volta ao normal. Já se a concentração de glicose está baixa, a insulina não é mais necessária, sendo então sua secreção inibida (GUYTON; HALL, 2011).


PENSANDO JUNTOS

E como funciona a retroalimentação positiva? Esta se dá quando alguma característica da ação do hormônio provoca o incremento na secreção hormonal (Figura 4). Vamos focar num exemplo clássico para entender melhor esse tipo de retroalimentação: o efeito do estrogênio sobre a secreção dos hormônios FSH e LH pela adenohipófise, durante o ciclo menstrual.

Durante a **primeira fase do ciclo**, a fase folicular, os ovários secretam estrogênio que atua na adenohipófise produzindo um pulso de secreção de FSH e LH. Logo, o estrogênio secretado pelos ovários atua na adenohipófise aumentando a secreção de FSH e LH e estes provocam mais secreção de estrogênio (SILVERTHORN, 2017).

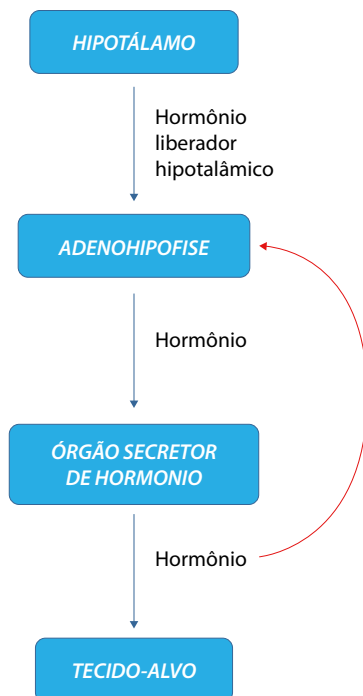


Figura 4 - Mecanismo de retroalimentação positiva / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: o retângulo azul escrito hipotálamo secreta, por retroalimentação positiva, o hormônio liberador hipotalâmico, evidenciado na seta vertical para baixo azul. Este hormônio, se liga ao retângulo azul escrito adeno hipófise. Da adeno hipófise sai a seta azul vertical para baixo, mostrando o hormônio, que se liga pela seta azul com o órgão secretor de hormônio. Esta se conecta com o tecido alvo pela seta azul para baixo, através de um dado hormônio. Retroalimentação positiva (seta vermelha em sentido contrário ao sentido de estímulo hormonal) pode ser acionada, fazendo com que o hormônio liberado pelo órgão estimule ainda mais a adenohipófise.

Além da estrutura hormonal e sua regulação, outros fatores são importantes para o funcionamento e regulação de uma via hormonal. É o caso do local de ligação desse hormônio no tecido-alvo, ou seja, é muito relevante a presença do receptor que irá reconhecer esse hormônio.

Isso significa que quanto maior a afinidade do receptor pelo hormônio, maior será a probabilidade de resposta. Além da relação receptor-hormônio, o número desses receptores também incidem numa melhor resposta. Por isso também podemos destacar uma regulação para os receptores, chamada de regulação para baixo e regulação para cima (SILVERTHORN, 2017).

Vamos iniciar pela **regulação para baixo**. Neste tipo de regulação temos que o hormônio diminui o número ou a afinidade dos receptores no tecido-alvo. A redução na síntese de novos receptores, ou o aumento da degradação dos receptores existentes, ou a inativação dos receptores são as principais vias de regulação para baixo (SILVERTHORN, 2017).

Um exemplo clássico é o efeito da progesterona no seu próprio receptor no útero. Já na regulação para cima, o hormônio aumenta o número ou a afinidade do receptor pelos hormônios. Isso pode se dar aumentando a síntese de novos receptores, ou diminuindo a degradação, ou ativando os receptores. Uma forma clássica de regulação para cima é a prolactina, em que o hormônio aumenta o número de seus receptores na mama, para melhorar sua efetividade (CONSTANZO, 2012).

Compreendido isso, é notável que a ação do hormônio se inicia quando ele se liga ao receptor de membrana, formando o complexo hormônio-receptor. Este sistema muitas vezes depende do seu acoplamento a proteínas efetoras (adenil ciclase e/ou fosfolipase C), por meio de proteínas G de GTP (guanosina trifosfato). Quando as proteínas efetoras são ativadas é produzido então um segundo mensageiro, seja ele o IP3 (1,4,5-trifosfato de inositol) ou o mais comum, AMPc (adenilil ciclase), que ampliam o sinal hormonal original, efetivando a resposta fisiológica (Figura 5).

As proteínas G mencionadas acima, são uma família de proteínas ligadas à membrana que acoplam os receptores hormonais às proteínas efetoras. Portanto, a proteína G é um “interruptor molecular”, que decide sobre a ação hormonal, estimulando (Gs) ou inibindo (Gi) essa ação (CONSTANZO, 2012).

Segundo Guyton e Hall (2011), um dos mecanismos mais clássicos dos sistemas hormonais é o que envolve a ligação de hormônio ao receptor, acoplado por essa proteína G (Gs ou Gi) e depois, ativação ou inibição da adenilil ciclase, com aumento ou diminuição de AMPc.

O hormônio se liga ao seu receptor e isso gera uma alteração conformacional na subunidade alfa da proteínas Gs. Essa alteração promove a liberação do GDP (guanosina difosfato) da subunidade alfa, mudando-o para GTP, e formando então o complexo α s-GTP. A subunidade alfa então se separa da proteína Gs.

O complexo α s-GTP migra pela membrana celular e se liga à adenilil ciclase, ativando-a, gerando a conversão de ATP em AMPc. Este último serve como segundo mensageiro. Por consequência, há a ativação de enzimas que fosforilam proteínas que executam as ações fisiológicas finais. O esquema abaixo ilustra de forma resumida esse mecanismo (Figura 5).

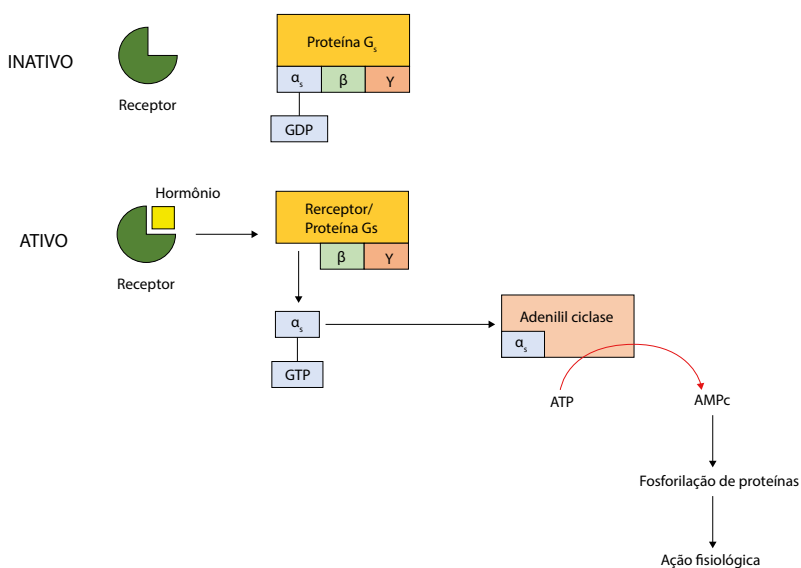


Figura 5 - Mecanismo de ação da adenilil ciclase / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: Acima temos esquema com a demonstração da inatividade do receptor (¾ de um círculo de cor verde) e da proteína Gs, representada pelo retângulo alaranjado, acoplado a 3 pequenos retângulos, um azul (alfa s - α s), um verde (beta - β) e um gama (rosa - γ). O retângulo contendo a subunidade Gs está ligada ao GDP (retângulo cinza). Quando ativado o receptor se liga ao hormônio (quadrado amarelo acoplado ao receptor). Isso induz a formação do complexo receptor/proteína Gs, com a transformação de GDP em GTP, e liberação da subunidade α s. Esta subunidade se acopla à adenilil ciclase (retângulo rosa), que pela conversão de ATP em AMPc leva à fosforilação de proteínas, resultando numa determinada ação fisiológica.

E o mecanismo da fosfolipase C (IP₃/Ca²⁺)? Esse mecanismo envolve a ligação do hormônio ao receptor, que assim como no mecanismo de AMPc, promove uma alteração conformacional na subunidade alfa da proteína Gq.

O GDP é então liberado da subunidade alfa, sendo convertido à GTP, e a subunidade alfa se separa da proteína G. O complexo α q-GTP migra pela membrana e se liga à fosfolipase C, ativando-a. Isso gera a catalisação e liberação de diacilglicerol e de IP₃ do fosfolípido de membrana. o IP₃ causa a liberação de cálcio do retículo endoplasmático, resultando em aumento da concentração de cálcio intracelular. O cálcio mais o diacilglicerol ativam enzimas que fosforilam proteínas, resultando em ações fisiológicas (CONSTANZO, 2012) [(Figura 6)].

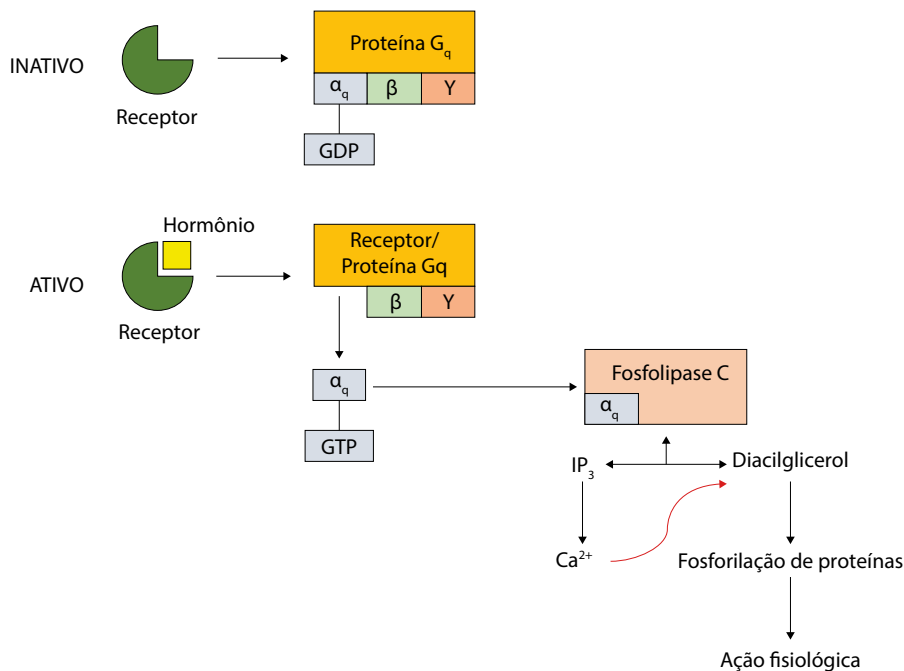


Figura 6 - Mecanismo de ação da fosfolipase C / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: Acima representa um esquema onde temos a demonstração da inatividade do receptor ($\frac{3}{4}$ de um círculo de cor verde) e da proteína Gq, representada pelo retângulo alaranjado, acoplado a 3 pequenos retângulos, um azul (alfa q - α_q), um verde (beta - β) e um gama (rosa - γ). O retângulo contendo a subunidade Gs está ligada ao GDP (retângulo cinza). Quando ativado o receptor se liga ao hormônio (quadrado amarelo acoplado ao receptor). Isso induz a formação do complexo receptor/proteína Gq, com a transformação de GDP em GTP, e liberação da subunidade α_q (quadrado azul). Esta subunidade se acopla à fosfolipase C (retângulo rosa), gerando IP₃ e diacilglicerol. O IP₃ induz (seta preta para baixo) abertura de canais de cálcio (Ca^{2+}) e estes ativam (seta curva vermelha) o diacilglicerol, que promove (seta preta para baixo) a fosforilação de proteínas, resultando (seta preta para baixo) numa determinada ação fisiológica.

Vamos entender agora como estes mecanismos funcionam no principal eixo de ativação hormonal, o eixo hipotálamo-hipófise. Este eixo é o principal desencadeador de respostas funcionais reprodutivas, tireoideanas, supra renais, assim como também em ações de crescimento, osmorregulação, produção e ejeção de leite (SILVERTHORN, 2017).

Vamos focar primeiro na neurohipófise (lobo posterior da hipófise) e seus hormônios. Essa região da hipófise, como deve lembrar, é originada de um prolongamento do hipotálamo, de modo que ela é responsável por secretar o hormônio antidiurético (ADH), que atua nos rins, e o hormônio ocitocina, que atua nas mamas e útero, ambos produzidos pelo hipotálamo (Figura 7). Como o lobo posterior é derivado de tecido neural, os hormônios secretados nessa região da hipófise são liberados por neurônios.

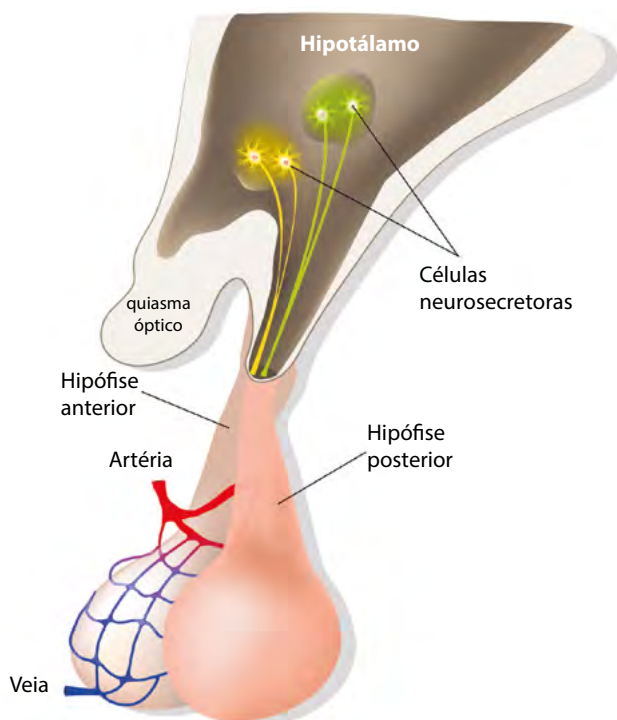


Figura 7 - Relação hipotálamo-hipófise / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: a imagem ilustra o eixo hipotálamo-hipófise. De cima para baixo temos o hipotálamo, estrutura globosa verde, evidenciando células neurosecretoras (corpos celulares de neurônios, representados em estruturas amarelas em formato de estrela, de onde partem axônios (linhas amarelas contínuas aos corpos celulares) que seguem pelo infundíbulo, até a hipófise (duas estruturas globosas rosas dilatadas na porção terminal). Ao lado esquerdo temos a hipófise anterior, destacando as artérias e veias) e na direita temos a hipófise posterior.

Uma vez sintetizados nos corpos celulares do hipotálamo, os **hormônios neuropeptídeos** são transportados pelos axônios e armazenados na neurohipófise. Quando a célula é estimulada, as vesículas são liberadas pelas terminações axonais por exocitose e o hormônio entra nos capilares que estão ali próximos, sendo difundido na circulação em direção aos tecidos-alvo (SILVERTHORN, 2017) (Figura 8).

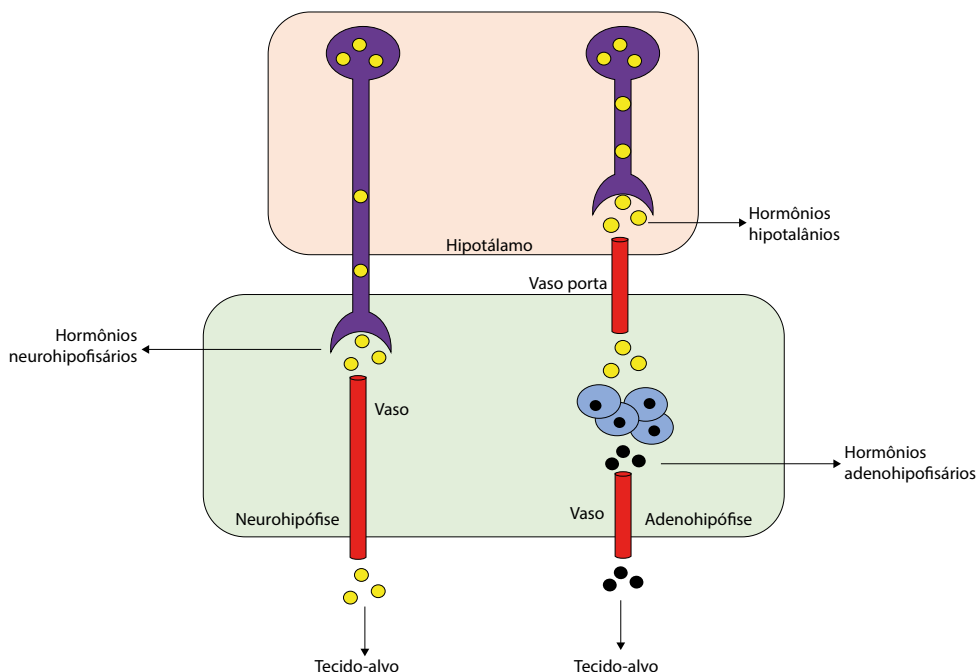


Figura 8 - Secreção e distribuição de hormônios do eixo hipotálamo-hipófise / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: Acima temos o hipotálamo (retângulo rosa), que contém dois neurônios (corpo celular em forma de círculo roxo ligado ao axônio, retângulo longitudinal roxo, ligado ao terminal axonal (meia-lua roxa), por onde estão circulando os hormônios hipotalâmicos (pequenos círculos amarelos). À esquerda, o neurônio atravessa o hipotálamo e seu terminal axonal fica inserido na neurohipófise (retângulo verde abaixo do retângulo que representa o hipotálamo). Ali os hormônios neuro hipofisários são liberados e captados pelo vaso (tubo vermelho na vertical), que desemboca no tecido-alvo, liberando os hormônios. À direita, o neurônio libera os hormônios no hipotálamo, que é captado pelo vaso porta. Este vaso entra na adeno hipófise (retângulo verde). Ali os hormônios são liberados e captados por células adeno hipofisárias que transformam os hormônios, e estes (círculos pretos), através do vaso (tubo vermelho), desembocam no tecido-alvo, liberando os hormônios.

E como são sintetizados e secretados o ADH e a **ocitocina**? Sua formação é parecida com a que estudamos no início deste tema, na síntese dos hormônios peptídicos, com algumas particularidades.

No **hipotálamo**, o gene para ADH e o gene para ocitocina estão localizados no mesmo cromossomo, e induzem a síntese dos pré-pró-hormônios chamados pré-pró-presofisina (ADH) e pré-pró-ocifisina (ocitocina). No **complexo de Golgi**, os peptídeos de sinalização são removidos, formando os pró-hormônios pró-presofisina e pró-ocifisina, que ficam armazenados em vesículas secretoras. No trajeto até a hipófise os pró-hormônios são clivados, formando os respectivos hormônios.

Estas vesículas chegam então até à neurohipófise, que por ocasião de um estímulo podem liberar esses hormônios pela circulação até ao tecido-alvo (CONSTANZO, 2012).

Sua ação ocorre no túbulo distal final e ducto coletor dos néfrons renais, promovendo o aumento da reabsorção de água para controle da osmolaridade.

**PENSANDO JUNTOS**

Vamos entender como isso funciona? Se uma pessoa fica privada de água, a osmolaridade aumenta. Logo, esse aumento é detectado pelos osmorreceptores do hipotálamo. Com isso, há a secreção de ADH dos terminais nervosos da neurohipófise. O contrário também é verdadeiro, ou seja, caso haja redução de osmolaridade, os osmorreceptores hipotalâmicos interpretarão isso com a inibição de secreção de ADH pelo lobo posterior (SILVERTHORN, 2017).

Outro estímulo para secreção de ADH é a **hipovolemia**, que causa redução da pressão arterial, percebida pelos barorreceptores no átrio esquerdo do coração. Essa informação é transmitida pelo nervo vago até o hipotálamo, que estimula o aumento da secreção de ADH.

Além dos descritos anteriormente, outros indutores de secreção de ADH também devem ser considerados, como dor, náusea, e alguns antineoplásicos, por exemplo (CONSTANZO, 2012). Uma patologia clássica relacionada ao mal funcionamento do ADH é a diabetes insípida central e nefrogênica. A central é causada por falha hipofisária em secretar ADH, e por isso com a circulação deste hormônio em baixa, os ductos coletores ficam impermeáveis à água e a urina não pode ser concentrada. A pessoa acaba eliminando grandes quantidades de urina diluída, enquanto que seus líquidos corporais ficam concentrados.

Nestes casos, a administração de ADH sintético é essencial no tratamento (SILVERTHORN, 2017). No caso da nefrogênica, a neurohipófise é normal,

mas as células do ducto coletor apresentam-se anormais, por defeito no receptor, na proteína G ou na adenilil ciclase, não conseguindo interagir com o ADH produzido. Os efeitos são parecidos com os percebidos na central, mas como nestes casos o nível de ADH é aumentado, o tratamento mais indicado é com diuréticos, já que eles inibem a reabsorção de sódio no túbulo distal, impedindo a diluição da urina neste local fazendo com que a urina final excretada fique menos diluída (SILVERTHORN, 2017).

E a ocitocina neurohipofisária, como se dá sua síntese, secreção e atuação?

A função da ocitocina é promover a ejeção do leite na lactação. Alguns fatores são determinantes para sua secreção, como: a sucção, ver, ouvir os sons e sentir o cheiro do lactente, assim como a própria dilatação do colo uterino são importantes para sua secreção.

Sob estímulo, **receptores sensoriais** no mamilo transmitem impulsos para a medula espinal, através dos neurônios aferentes, até alcançar o hipotálamo, que estimula a neurohipófise a secretar **ocitocina**. A ação combinada de ocitocina e prolactina são cruciais para um bom desempenho na produção e ejeção de leite, e isso voltará a ser discutido mais adiante (SILVERTHORN, 2017).

Agora que já vimos os hormônios neurohipofisários vamos focar na adenohipófise (lobo anterior da hipófise). No caso da adenohipófise o mecanismo é um pouco diferente. A relação do lobo anterior da hipófise (adenohipófise) com o hipotálamo é tanto neural quanto endócrina, e eles estão ligados pelos vasos porta hipotalâmicos-hipofisários (Figura 6).

Os hormônios do hipotálamo são sintetizados nos corpos celulares dos neurônios hipotalâmicos e vão pelos vasos porta diretamente na adenohipófise. Esses hormônios estimulam as células do lobo anterior da hipófise a liberar seus hormônios hipofisários que entram na circulação e são distribuídos na célula-alvo.

Os hormônios relacionados à adenohipófise são o TSH (hormônio estimulador da tireoide), o FSH (hormônio foliculoestimulante), o LH (hormônio luteinizante), o hormônio do crescimento, a prolactina e o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH).

Cada um destes hormônios é secretado por um tipo celular específico, listados no quadro 2 a seguir:

HORMÔNIO	TIPO CELULAR	PORCENTAGEM DE CADA TIPO CELULAR DA ADE-NOHIPÓFISE
TSH	Tireotrofo	5%
FSH e LH	Gonadotrofo	15%
ACTH	Corticotrofo	15%
Hormônio do crescimento	Somatotrofo	20%
Prolactina	Lactotrofo	15%

Quadro 2 - Lista de hormônios secretados pela adenohipófise / Fonte: adaptado de Silverthorn (2017).

Estes hormônios são do tipo peptídicos e portanto apresentam síntese parecida com os já citados no início deste tema.

Vamos resumi-la novamente:

1. o DNA é transcrito em RNA no núcleo e este é encaminhado ao citoplasma;
2. a tradução inicia-se com interrupção, formando o pré-pró-hormônio, sendo este encaminhado ao retículo endoplasmático;
3. no retículo ocorrem mudanças deste pré-pró-hormônio e posteriormente no complexo de Golgi, formando o hormônio final;
4. o hormônio fica armazenado em vesículas secretoras para posterior liberação;
5. quando a adenohipófise é estimulada pelo hormônio hipotalâmico de liberação ou de inibição, ocorre o controle da secreção da hipófise anterior, com a exocitose vesicular de alguns hormônios ou a inibição de outros, e;
6. o hormônio liberado é encaminhado pela corrente sanguínea até o tecido-alvo que irá atuar.

Para facilitar nosso entendimento vamos agrupar os hormônios de acordo com sua estrutura de 3 famílias:

- família TSH/FSH/LH;
- família ACTH; e
- família hormônio de crescimento/prolactina.

Vamos abordar as famílias ACTH, hormônio de crescimento/prolactina, o FSH e LH. Começamos então pelo ACTH. Além do ACTH, essa família é composta pela lipotropina, endorfina e o hormônio estimulante dos melanócitos (MSH).

Como os outros hormônios não têm uma relação ainda bem esclarecida em humanos, vamos estudar apenas o ACTH. O pré-pró-opiomelanocortina, é transcrito a partir de um único gene. O peptídeo de sinalização é clivado no retículo endoplasmático, produzindo o pró-opiomelanocortina (POMC). Endopeptidases hidrolisam o POMC produzindo o ACTH (Figura 9) [(GUYTON; HALL, 2011)].

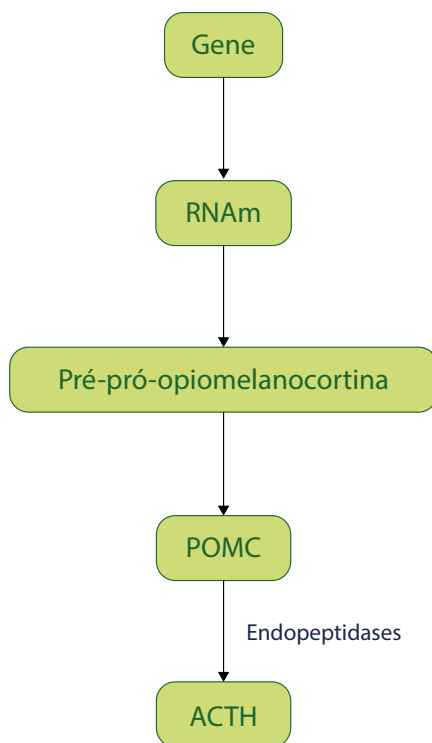


Figura 9 - Mecanismo de formação do ACTH / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: o fluxograma mostra um processo de formação de ACTH, onde cada item é representado por um retângulo e cada etapa é representada por uma seta preta voltada para baixo embaixo de cada retângulo. De cima para baixo, um gene produz (seta preta para baixo) um RNA mensageiro (RNAm). Este, por tradução, produz o pré-pró-opiomelanocortina, que induz a formação do POMC (pró-opiomelanocortina), e este, por endopeptidases, produz o ACTH.

Um fato bem relevante em relação ao ACTH é a doença de Addison, em que os níveis de POMC e ACTH são aumentados por retroalimentação negativa. Por estar na mesma família do MSH, as pessoas com essa doença apresentam uma pigmentação atípica da pele (CONSTANZO, 2012) [(Figura 10)].

E em relação ao hormônio do crescimento, o que podemos inferir? Esse hormônio peptídico de 191 aminoácidos, também conhecido como **somatotropina** ou hormônio somatotrófico, é secretado durante toda a vida, a partir dos somatotrofos da adenohipófise, e tem sua secreção pulsátil, a cada 2 horas.

Apesar de ser produzida por toda vida, ela não se faz de forma regular. A intensidade de secreção aumenta, desde o nascimento até a primeira infância. Na puberdade, há um surto de produção, induzido pelo estrogênio nas mulheres, e testosterona, nos homens, responsáveis pelo estirão do crescimento. Por fim, na senescência a intensidade do hormônio diminui para níveis mais baixos.



Figura 10 - Face de uma mulher com doença de Addison, mostrando melasmas hiperpigmentados, dando o aspecto de pele bronzeada.

Descrição da Imagem: trata-se da foto do rosto de uma mulher de cabelo loiro amarrado para trás, de olhos verdes e camiseta verde, que possui doença de Addison, evidenciada pela hiperpigmentação facial em especial na testa, bochechas e nariz.

Alguns fatores podem interferir na secreção do hormônio de crescimento, como a concentração reduzida de glicose (hipoglicemia), desnutrição, estresse, exercícios, traumatismo e febre. Para tanto esse hormônio assim como os demais descritos anteriormente, sofrem algum tipo de regulação (CONSTANZO, 2011).

O **GHRH** hipotalâmico (hormônio liberador de hormônio de crescimento) atua sobre os somatotrofos adenohipofisários, se ligando a receptores na membrana desses somatotrofos, acoplados à proteína **Gs**, **adenilil ciclase** e à **fosfolipase**. Isso induz a secreção do hormônio de crescimento, usando tanto AMPc quanto IP3/Ca²⁺, como segundos mensageiros (Figura 11).

Vale lembrar que a somatostatina também é secretada pelo hipotálamo e age sobre os somatotrofos inibindo a ação do hormônio de crescimento, bloqueando a ação do GHRH no somatotrofo. Ela faz isso se ligando ao receptor de membrana acoplado à adenilil ciclase por proteína Gi, inibindo a geração de AMPc e diminuindo a secreção hormonal (SILVERTHORN, 2017).

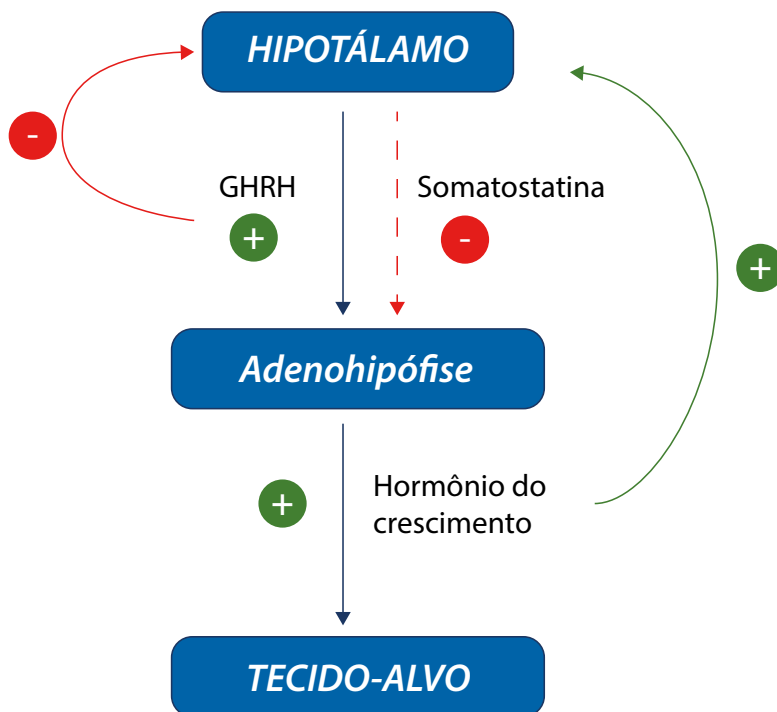


Figura 11 - Regulação da secreção do hormônio de crescimento / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: o fluxograma mostra o circuito hipotálamo - adeno hipófise - tecido alvo. De cima para baixo o retângulo azul do hipotálamo secreta positivamente (seta azul vertical para baixo) o hormônio liberador hipotalâmico (GHRH). Este hormônio, por sua vez, estimula (seta azul vertical para baixo) a adeno hipófise a secretar (seta azul vertical para baixo) o hormônio de crescimento, que estimula (seta azul vertical para baixo) o tecido-alvo. Retroalimentação positiva (seta verde em sentido contrário ao sentido de estímulo hormonal) pode ser acionada, fazendo com que o hormônio de crescimento estimule ainda mais o hipotálamo. Por sua vez, o hipotálamo secreta somatostatina (seta pontilhada vermelha) que atua negativamente sobre a adeno hipófise.

O hormônio do crescimento tem ação direta no chamado efeito diabetogênico. E o que seria isso?

O hormônio causa **resistência à insulina**, e diminui a captação de glicose e sua utilização nos músculos e tecido adiposo. Com isso, há uma maior disponibilidade de glicose sanguínea e menor no tecido, além de atuar aumentando a lipólise no tecido adiposo. A consequência disso é o aumento da biodisponibilidade de insulina no sangue para controle da glicemia. Ele também aumenta a síntese proteica e crescimento dos órgãos, tendo efeito direto sobre o aumento da massa magra corporal. Além desse crescimento dos órgãos, o hormônio atua no crescimento linear, causando alterações no metabolismo das cartilagens.

**APROFUNDANDO**

Uma deficiência desse hormônio nas crianças implica em falha de crescimento, baixa estatura, obesidade e puberdade tardia, e o tratamento consiste em reposição hormonal. Já se ocorrer excesso hormonal (acromegalia) se observa aumento no tamanho dos órgãos, pés, mãos, língua, embrutecimento facial, resistência à insulina e intolerância à glicose (SILVERTHORN, 2017).

O outro hormônio adenohipofisário é a prolactina. Enquanto a ocitocina controla a ejeção, a prolactina controla a produção de leite na lactação, além de atuar no desenvolvimento das mamas. Sua célula de produção é o lactotrofo, que tem sua quantidade aumentada durante a gravidez e lactação. Enquanto o TRH (hormônio liberador de tireotrofina) é o estimulante da secreção de prolactina, a dopamina é o inibidor da secreção hormonal (Figura 12).

Em pessoas não grávidas ou não lactantes a concentração de prolactina permanece inibida pela dopamina do hipotálamo. Já em pessoas grávidas ou em lactação, o contrário pode ser observado (GYUTON; HALL, 2011).

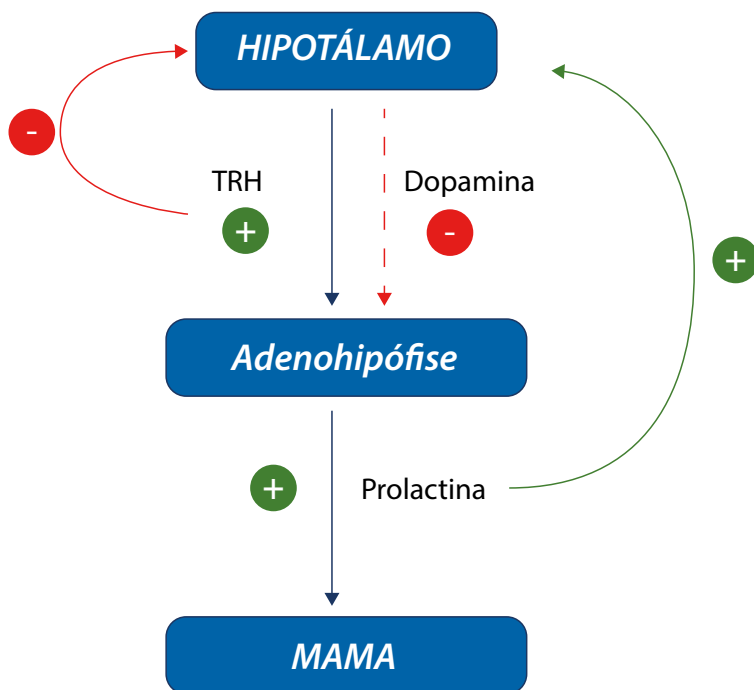


Figura 12 - Regulação da secreção de prolactina / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: o fluxograma mostra o circuito hipotálamo - adeno hipófise - tecido alvo. De cima para baixo o retângulo azul do hipotálamo secreta positivamente (seta azul vertical para baixo) o hormônio liberador hipotalâmico (TRH). Este hormônio, por sua vez, estimula (seta azul vertical para baixo) a adeno hipófise a secretar (seta azul vertical para baixo) prolactina, que estimula (seta azul vertical para baixo) a mama. Retroalimentação positiva (seta verde em sentido contrário ao sentido de estímulo hormonal) pode ser acionada, fazendo com que a prolactina estimule ainda mais o hipotálamo. Por sua vez, o hipotálamo secreta dopamina (seta pontilhada vermelha) que atua negativamente sobre a adeno hipófise. O TRH também pode atuar negativamente (seta vermelha em sentido contrário ao sentido de estímulo hormonal) sobre o hipotálamo.

A própria prolactina pode ser considerada um regulador negativo de sua secreção, aumentando a secreção de dopamina pelo hipotálamo. Já a gravidez e a amamentação, por meio de sucção, são estimuladores, como já mencionamos, da liberação de prolactina.

Durante a amamentação por exemplo a sua concentração chega a ser 10 vezes maior, e pela sucção, as fibras aferentes do mamilo mandam informações ao hipotálamo que inibem a secreção de dopamina e estimulam a secreção de prolactina pela hipófise (GYUTON; HALL, 2011).

Além da produção de leite (lactogênese), há a promoção do desenvolvimento das mamas, por estimulação, em associação ao **estrogênio e progesterona**, da proliferação e ramificação dos ductos mamários. Já na amamentação, há desenvolvimento dos alvéolos mamários (locais de produção de leite). Por fim ainda temos a inibição da ovulação pela prolactina.

Este evento se dá pela atuação negativa da prolactina sobre o GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas), inibindo-o. Uma correlação clínica que podemos evidenciar é a ocasionada pela deficiência de prolactina, por destruição total da adenohipófise, ou parcial com extinção dos lactotrofos, causando falha na lactação. Já o excesso de hormônio pode levar à galactorrêia e infertilidade (CONSTANZO, 2012). Por fim, temos agora que compreender a síntese, secreção e atuação do FSH e LH.

Durante a puberdade, o hipotálamo precisa ser acionado para promover a liberação de FSH e LH que irão atuar sobre as gônadas, testículos (homens) e ovários (mulheres), liberando os hormônios. Esse acionamento se inicia pela secreção hipotalâmica de GnRH. A sua secreção se inicia na quarta semana gestacional, mas os níveis ficam baixos até a puberdade.

O FSH e LH tem sua síntese iniciada na décima semana, mas também permanecem baixos. Na puberdade, no entanto, começa haver uma secreção pulsátil de GnRH, FSH e LH, sendo que a secreção é contrária entre FSH e LH.

O que isso quer dizer? Isso nos mostra que os níveis de LH são maiores quando comparados ao de FSH. Nas mulheres ainda temos outro determinante, o ciclo menstrual, em que esse padrão inverso é mais evidente ainda (GUYTON E HALL, 2011).

O principal hormônio androgênio masculino é a testosterona, a qual é sintetizada pelas células de Leydig (Figura 13), presentes nos testículos. A testosterona não é ativa em todos os tecidos-alvo androgênicos. Em alguns deles, a dihidrotestosterona é o hormônio ativo. Nesses tecidos então, a testosterona é convertida a dihidrotestosterona pela enzima alfa redutase. Cerca de 98% da testosterona circulante está ligada a proteínas de transporte, as globulinas e albuminas. Como apenas a testosterona livre é ativa, a testosterona ligada à globulina funciona como um reservatório hormonal (GYUTON; HALL, 2011).

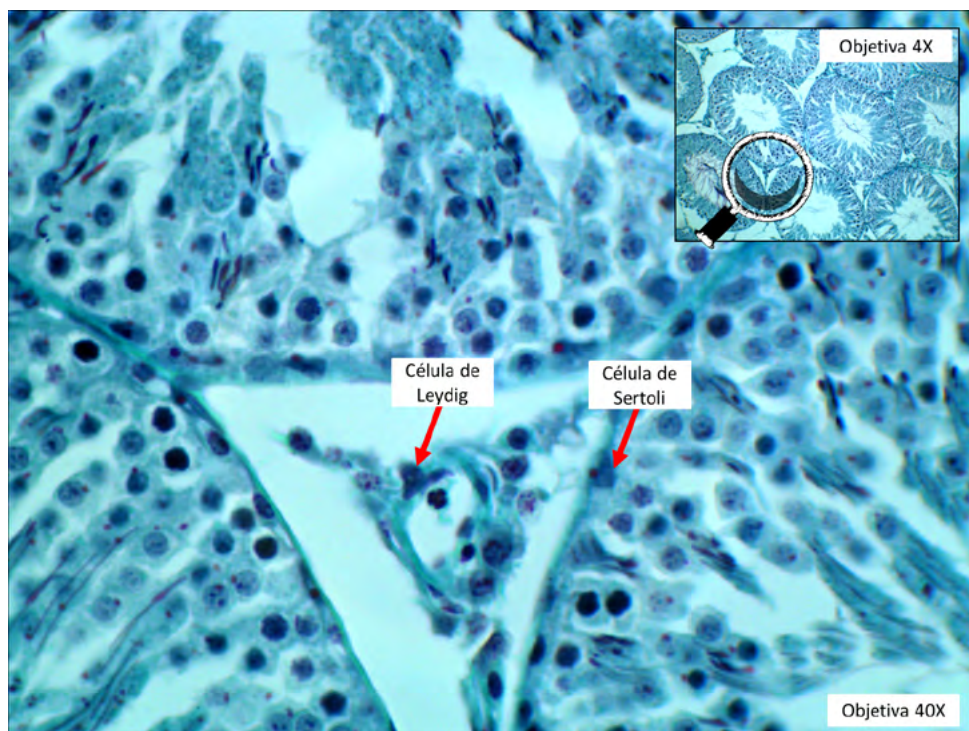


Figura 13 - Corte histológico dos túbulos seminíferos testiculares, mostrando as células de Sertoli e de Leydig / Fonte: Lâmina de túbulo seminífero do laboratório de histologia da Unicesumar, Maringá-PR.

Descrição da Imagem: a foto menor (objetiva de 4X) no canto direito da imagem representa um corte histológico dos túbulos seminíferos (círculos azuis preenchidos por células). Nesta imagem temos uma lupa que seleciona uma parte da imagem, que aparece de forma maior na imagem da objetiva de 40X. Neste corte observamos ao centro um grupo de células de Leydig (células com citoplasma azul e núcleo azul escuro) entre os túbulos, e uma célula de Sertoli (célula piramidal com núcleo central) na periferia interna do túbulo seminífero.

A ação da testosterona é regulada pelo eixo já tão discutido, o **hipotalâmico-hipofisário**. O GnRH é secretado pelos neurônios hipotalâmicos e encaminhado para a adenohipófise, via sistema vaso porta (Figura 14). Na adenohipófise, FSH e LH são liberados e estimulam os testículos. Enquanto o FSH atua sobre as células de Sertoli (Figura 12), estimulando a formação dos espermatozoides (espermatogênese), o LH estimula as células de Leydig a sintetizar testosterona, reforçando a atividade espermatogênica desempenhada pelas células de Sertoli (ação parácrina), além de favorecer o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, como aparecimento de pelos pubianos, desenvolvimento da musculatura, entre outros (SILVERTHORN, 2017).

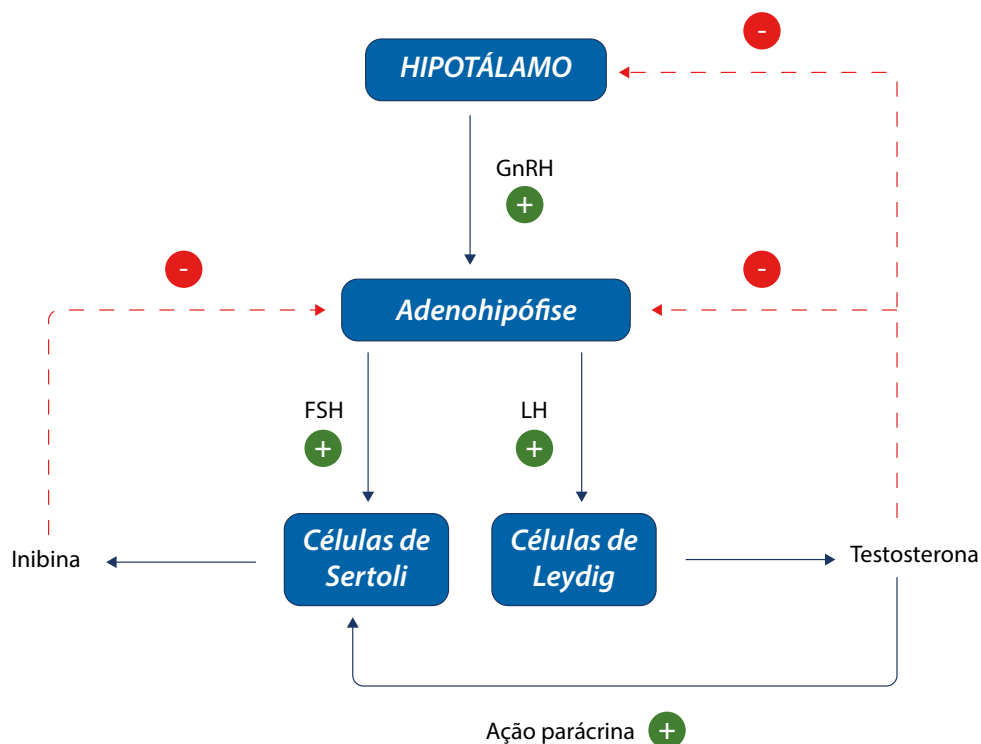


Figura 14 - Mecanismo de interação entre GnRH, FSH, LH e testosterona / Fonte: a Autora.

Descrição da Imagem: o fluxograma mostra o circuito hipotálamo - adenohipófise - células. De cima para baixo temos o retângulo azul com o hipotálamo, que secreta positivamente (seta azul vertical para baixo) o hormônio liberador hipotalâmico (GnRH). Este hormônio, por sua vez, estimula seta azul vertical para baixo a adenohipófise a secretar seta azul vertical para baixo) FSH, que estimula seta azul vertical para baixo) a célula de Sertoli; e LH, que estimula seta azul vertical para baixo) a célula de Leydig. O retângulo azul com a célula de Sertoli libera seta azul vertical para baixo) inibina, a adenohipófise (seta vermelha em sentido contrário ao sentido de estímulo hormonal). A célula de Leydig libera (seta azul vertical para baixo) testosterona, controladas negativamente pela adenohipófise, quanto o hipotálamo (setas vermelhas em sentido contrário ao sentido de estímulo hormonal).

Ainda na figura 14 podemos verificar a **retroalimentação negativa**, que pode ser atuada pela própria testosterona, ou então pela inibina. Em relação à testosterona, esta pode atuar tanto sobre o hipotálamo, quanto sobre a hipófise, inibindo a secreção de GnRH e LH. Já a inibina, secretada pelas células de Sertoli, atua inibindo a secreção de FSH.


ZOOM NO CONHECIMENTO

A testosterona é um hormônio masculino (andrógeno), mas que também é produzido pelo sexo feminino, e inclusive apresenta ações fisiológicas importantes no corpo feminino. Na mulher, a testosterona é produzida pela nos ovários e glândulas adrenais, e seu metabólito ativo é a di-hidrotestosterona. Mesmo apresentando uma concentração muito menor que no corpo masculino, ela tem grande relação com a saúde da mulher e atua em vários tecidos, como: ossos, músculos, tecido adiposo, medula óssea. Além disso, está ligada à saúde mental e física, como: controle glicêmico, atuação no processo inflamatório e aumento da libido. Na menopausa, os ovários cessam a produção de testosterona, o que tem levado os cientistas a discutirem a possibilidade de reposição desse hormônio e a desenvolverem muitas pesquisas a esse respeito. (FLORENCIO-SILVA *et al.*, 2017).

E em relação aos ovários, como estão dispostos os mecanismos? Os ovários têm função sob a ovogênese e sob a secreção de hormônios esteróides, progesterona e estrogênio. Estrogênios e progesterona são sintetizados em células específicas dos chamados folículos ovarianos (célula reprodutiva envolvida por camadas de células foliculares). Estes folículos contêm dois tipos celulares envolvidos neste mecanismo, as células da granulosa e as células da teca (SILVERTHORN, L 2017) [(Figura 15)].



Figura 15 - Corte histológico de um folículo evidenciando a camada granulosa e as células da teca/ Fonte: Lâmina de folículo ovariano do laboratório de histologia da Unicesumar, Maringá-PR.

Descrição da Imagem: o corte histológico mostra um folículo ovariano (estrutura globosa roxa e rosa), num aumento de 40X, formado de um núcleo central (círculo rosa) envolvidas por camadas celulares (círculos diminutos roxos), chamada de granulosa, e estruturas ocas internas (lacunas rosa claro que envolvem o núcleo central). A camada mais externa é a teca (células com núcleo roxo mais alongadas na periferia do folículo).

As células da granulosa sintetizam e secretam estradiol, a partir do estímulo via FSH, enquanto as células da teca secretam progesterona, via LH.

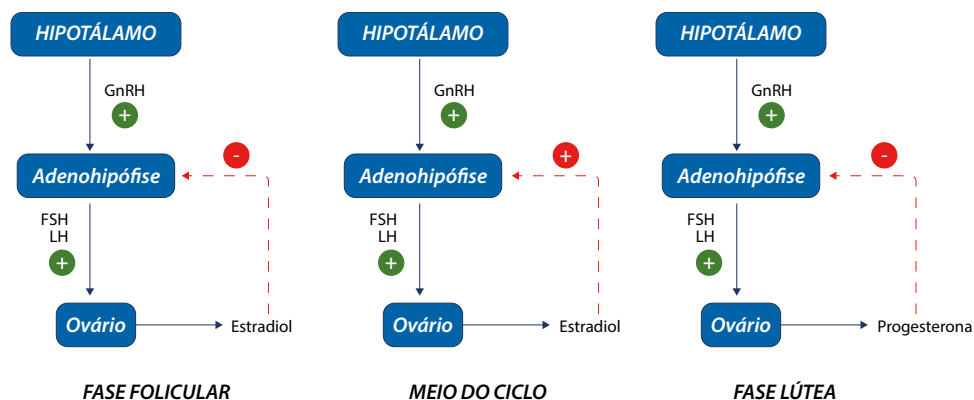


Figura 16 - Secreção de FSH e LH sobre o ciclo menstrua / Fonte: a autora.

Descrição da Imagem: o fluxograma mostra três circuitos hipotálamo - adeno hipófise - ovários, separados por fases do ciclo menstrual. Nos 3 fluxogramas, fase folicular, meio do ciclo e fase lútea, o retângulo azul com hipotálamo secreta positivamente (seta azul vertical para baixo) o hormônio liberador hipotalâmico (GnRH). Este hormônio, por sua vez, estimula (seta azul vertical para baixo) a adeno hipófise a secretar FSH e LH, que estimulam (seta azul vertical para baixo) o ovário. O ovário libera (seta azul vertical para baixo) estradiol, que controla negativamente a adenohipófise (seta vermelha em sentido contrário ao sentido de estímulo hormonal), na fase folicular. O ovário libera (seta azul vertical para baixo) estradiol que controla positivamente a adenohipófise (seta vermelha em sentido contrário ao sentido de estímulo hormonal), no meio do ciclo. O ovário libera progesterona (seta azul vertical para baixo) que controla negativamente a adenohipófise (seta vermelha em sentido contrário ao sentido de estímulo hormonal), na fase lútea.

Como a mulher apresenta a partir da puberdade, os ciclos menstruais, a atuação e retroalimentação realizada por essa coleção de hormônios é dividida de acordo com a fase do ciclo. Estas são as fases: folicular (nos primeiros 14 dias), meio do ciclo, e fase lútea (nos 14 dias seguintes de um ciclo de 28 dias).

FOLICULAR

Na fase folicular FSH e LH estimulam a síntese e secreção de estradiol pelas células da granulosa, que também pode atuar na retroalimentação negativa sobre as células da adenohipófise inibindo a secreção de FSH e LH (Figura 16).

MEIO DO CICLO

No meio do ciclo, os níveis de estradiol aumentam rapidamente, e quando chegam num pico máximo exercem efeito retroalimentação positiva na adenohipófise levando à secreção aumentada de FSH e LH. Esse pico culmina na ovulação.

LÚTEA

Por fim, na fase lútea a progesterona é a mais atuante e uma de suas ações é a retroalimentação negativa da adenohipófise inibindo FSH e LH (CONSTANZO, 2012).

Você sabia que além do mecanismo de FSH e LH, testosterona e estradiol, atuantes na puberdade, esses hormônios têm ação direta sobre as células de Leydig abordadas neste tema de aprendizado, em outras fases de desenvolvimento masculino e feminino?

Esses hormônios estão ligados diretamente ao processo de **diferenciação do sexo**, e até mesmo no controle da descida dos testículos. As células de Leydig podem ser acionadas no final da gestação de um feto masculino para a descida dos testículos, já que os mesmos são formados na região abdominal e precisam ocupar o escroto. Também são acionadas a liberarem testosterona na puberdade para estimular o desenvolvimento dos caracteres sexuais masculinos.

NOVOS DESAFIOS

Estudar a fisiologia do sistema endócrino é compreender a base da ocorrência dos mecanismos fisiológicos. Como você pode ver, os hormônios estudados podem ser considerados sinalizadores ou os “starts” de muitas das vias necessárias às funções humanas.

Outro ponto importante é compreender como interagem entre si. Esses conhecimentos nos permite chegar a melhores diagnósticos, tratamentos e encaminhamentos multidisciplinares. Muitas doenças subdiagnosticadas ou que recebem tratamento incompleto podem ser corrigidos com base na compreensão da fisiologia hormonal.

VAMOS PRATICAR

1. Para um bom desempenho do processo de gametogênese e consequentemente o encaminhamento dos gametas até o seu local de fecundação, alguns hormônios e estruturas celulares são acionadas em cada etapa.

Podemos ainda fazer uma correlação entre essas células, hormônios e estruturas e sua disposição nos sistemas masculino e feminino. Sobre esse tema, NOMEIE a estrutura correspondente:

- a) Célula ou camada alvo do FSH na gametogênese masculina:
 - b) Célula ou camada alvo do LH na gametogênese masculina:
 - c) Célula ou camada alvo do FSH na gametogênese feminina:
 - d) Célula ou camada alvo do LH na gametogênese feminina:
2. Os hormônios têm como finalidade atuar diretamente no tecido-alvo estimulando ou inibindo algum mecanismo importante nesse local. Sobre esses hormônios, assinale a relação correta entre hormônio e função desempenhada:
 - a) Ocitocina: promove a produção de leite.
 - b) Prolactina: controla a produção de leite na lactação, além de atuar no desenvolvimento das mamas.
 - c) Hormônio do crescimento: secretado apenas na puberdade de maneira constante.
 - d) ADH: age em resposta ao aumento da osmolaridade, diminuindo sua secreção.
 - e) FSH e LH: irão atuar apenas sobre os testículos.
 3. Formas de controle do funcionamento hormonal são necessários para que a via possa ser ativada e desativada quando necessário, a fim de manter a homeostasia. Sobre esse tema assinale a alternativa correta:
 - a) A retroalimentação negativa se dá quando alguma característica da ação do hormônio provoca o incremento na secreção hormonal.
 - b) A retroalimentação positiva significa que alguma característica da ação hormonal, direta ou indiretamente, inibe a secreção adicional do hormônio.
 - c) Na regulação para cima temos que o hormônio diminui o número ou a afinidade dos receptores no tecido-alvo.
 - d) Na regulação para baixo, o hormônio aumenta o número ou a afinidade do receptor pelos hormônios.
 - e) Na retroalimentação de alça longa, o hormônio volta a agir por todo o caminho até o eixo hipotálamo-hipófise.

REFERÊNCIAS

CONSTANZO, L.S. Fisiologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

NEGRAO, A. B. e LICINIO, Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, 2000, v. 44, n.3, p. 205-214. ISSN 0004-2730.

ROSS M.H.; PAWLINA, W. Histologia - Texto e Atlas. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

SILVERTHORN, D.U. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

VELLOSO, L.A. O controle hipotalâmico da fome e da termogênese: implicações no desenvolvimento da obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006, v.50, n.2, p. 165-176. ISSN 0004-2730.

WIDMAIER, E. P. *et al.* Vander - Fisiologia Humana, 14^a. ed. Grupo GEN, 2017.

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

1. As estruturas correspondentes são:

- a) Célula de Sertoli.
- b) Célula de Leydig.
- c) Célula folicular ou camada granulosa.
- d) Célula da teca.

2. Opção B.

- a) Ocitocina: promove a ejeção de leite.
- b) Prolactina: controla a produção de leite na lactação, além de atuar no desenvolvimento das mamas.
- c) Hormônio do crescimento: secretado por toda vida de maneira pulsátil.
- d) ADH: age em resposta ao aumento da osmolaridade, aumentando sua secreção.
- e) FSH e LH: irão atuar sobre os testículos e ovários.

3. Opção E.

- a) A retroalimentação positiva se dá quando alguma característica da ação do hormônio provoca o incremento na secreção hormonal.
- b) A retroalimentação negativa significa que alguma característica da ação hormonal, direta ou indiretamente, inibe a secreção adicional do hormônio.
- c) Na regulação para baixo temos que o hormônio diminui o número ou a afinidade dos receptores no tecido-alvo.
- d) Na regulação para cima, o hormônio aumenta o número ou a afinidade do receptor pelos hormônios.
- e) Na retroalimentação de alça longa, o hormônio volta a agir por todo o caminho até o eixo hipotálamo-hipófise.



TEMA DE APRENDIZAGEM 9

FISIOLOGIA DO SISTEMA ENDÓCRINO II

MINHAS METAS

- Estudar os principais hormônios tireoideanos.
- Compreende um estudo sobre a glândula suprarrenal.
- Aprender sobre a regulação do metabolismo e endócrina.

INICIE SUA JORNADA

Neste tema de aprendizagem, daremos continuidade ao estudo da fisiologia do sistema endócrino. Você estudará os principais hormônios tireoideanos, sua atuação e fisiopatologia relacionada. Além disso, será abordado um estudo sobre a glândula suprarrenal e seus principais componentes endócrinos. Após isso será compreendido o estudo do pâncreas endócrino, com seus principais hormônios: a insulina e o glucagon. Estudaremos a regulação do metabolismo do cálcio e fósforo e seus mecanismos regulatórios, assim como a regulação endócrina do metabolismo energético e da fome e o papel da leptina no processo de saciedade.



EU INDICO

Quer saber mais sobre hipertireoidismo, como diagnosticar e tratar? Ouça esse podcast e descubra mais sobre essa doença.

DESENVOLVA SEU POTENCIAL

Você deve conhecer alguém (ou até mesmo você), que relata sempre se sentir muito fraco e cansado ao fazer uma atividade física, mesmo que essa prática de exercícios seja algo corriqueiro.

Além disso, essa pessoa relata ter perdido peso sem causa aparente conhecida, sentido um calor excessivo, além de grande estresse. O quanto isso pode ser algo passageiro ou relacionado a algum **desbalanço hormonal**?



PENSANDO JUNTOS

Qual a importância de uma boa alimentação, além de hormônios em quantidades e funcionamento corretos para um bom desempenho físico? Quando pensamos em desbalanço energético, descontrole de temperatura e estresse, muitas vezes nos relacionamos com algo que está acontecendo num dado período e demoramos a perceber que isso pode ser um descontrole hormonal. Muitas vezes a demora no diagnóstico, resulta em sintomas acentuados.

Em consulta com um especialista, dentre os exames solicitados, o paciente recebe uma lista de alguns hormônios que possam estar envolvidos com essas alterações. Essa conduta médica se deve à **endocrinologia**, uma das áreas mais relevantes da fisiologia, pois é a partir dos processos endócrinos que muitos sistemas podem ser ativados.

Hoje é conhecida uma imensa lista de hormônios já muito bem definidos, e que ou agem isoladamente desempenhando uma função, ou que muitas vezes estão relacionados entre si para o sucesso fisiológico. Entender o comportamento destes hormônios, como estão regulados e quais glândulas ou tecidos os produzem, nos pode dar uma ideia de como as vezes órgãos relativamente pequenos, como pâncreas, supra renais e tireoide, podem ser cruciais para que os sistemas corporais possam funcionar com tanta eficiência, e como alterações podem desencadear uma sintomatologia danosa.

Veja o seguinte caso clínico e reflita: indivíduo de 10 anos apresenta apetite aumentado; a mãe relata que ele sempre está com fome, e ainda que esteja comendo muito, não tem ganhado peso, ao contrário, está perdendo peso acima do normal, e tem urinado muito na cama. Ao realizar exame laboratorial verificou-se que a **glicemia** estava alterada.

Você conseguiria inferir qual doença essa criança pode apresentar? Será que algum hormônio está desbalanceado? Seria de responsabilidade deste ou destes hormônios, os sintomas que o indivíduo apresenta?

Qual ou quais hormônios podem estar envolvidos nesta alteração glicêmica e se ela pode apresentar outros sintomas além dos já descritos? Se pensarmos no nosso dia como um todo, logo nos vem à cabeça que nos alimentamos, bebemos água, nos locomovemos e dormimos. Ou seja, diversas são as atividades que desempenhamos, e uma delas, talvez a mais prazerosa, é sem dúvida, a alimentação. No entanto, por vezes, ela pode estar desbalanceada, por nossa educação alimentar errada, ou como na situação acima, por algum problema interno, que reflete em maus hábitos.

SISTEMA ENDÓCRINO

Vamos estudar aqui, quatro estruturas envolvidas diretamente com o sistema endócrino: tireoide, paratireoide, supra renal e pâncreas endócrino, começando pela tireoide e seus hormônios tireoideanos. Para isso precisamos primeiro entender como é a anatomia e histologia da **glândula tireoide**.

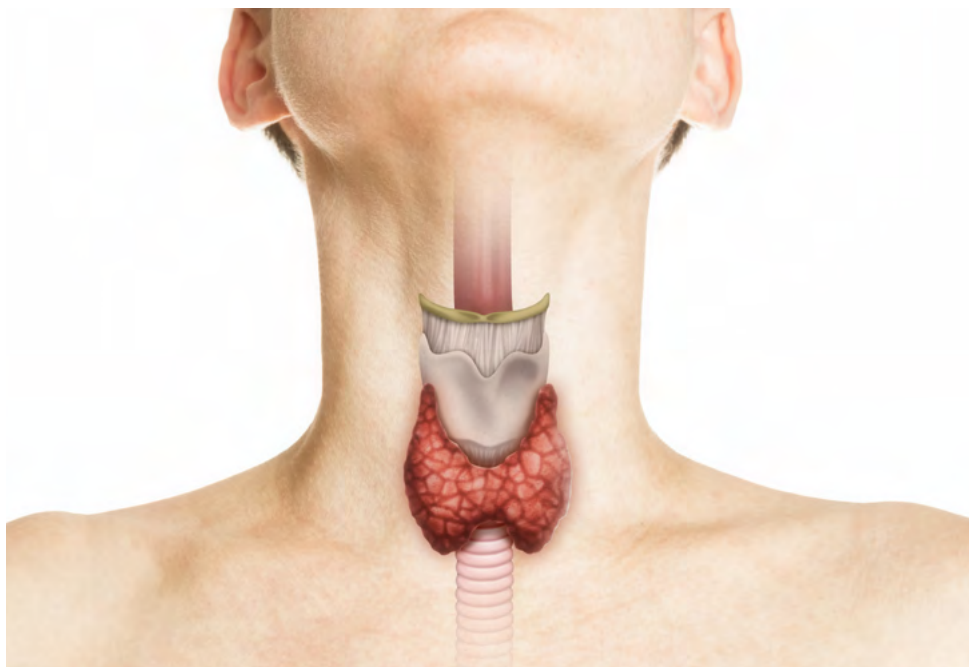


Figura 1 - Posição anatômica da tireoide.

Descrição da imagem: A imagem mostra o busto de uma mulher com o queixo levantado para evidenciar o pescoço. No pescoço está mostrando a traqueia (tubo rosa). Na parte anterior da traqueia encontra-se a tireoide (estrutura vermelha que se assemelha a uma borboleta).

Ela fica localizada em frente à traqueia (Figura 1), tem cerca de 20 gramas de peso, e apresenta-se composta dos lobos direito e esquerdo, conectados pelo istmo (SILVERTHORN, 2017).

Trata-se de uma glândula endócrina folicular, com algumas particularidades, listadas a seguir (HOSS; PAWLINA, 2016):

1. é a única glândula que requer um oligoelemento (iodo) para produção de hormônio ativo;
2. é a única glândula endócrina palpável em exame clínico e;
3. é uma das poucas que tem capacidade de armazenamento hormonal extracelular, formando o chamado coloide.

É importante ressaltar que pelo fato de o hormônio depender de iodo em sua composição, esse oligoelemento precisa ser fornecido na dieta, e por isso ele está contido obrigatoriamente no sal de cozinha. A glândula surge na quarta sema-

na de vida intrauterina, como um divertículo tireoidiano no ápice da cavidade oral. Ou seja, surge como uma projeção endodérmica em direção ao interior da cavidade oral, formando o ducto tireoglossos.

Este ducto cresce e desce até a traqueia, formando então a **glândula**. Com a formação da glândula, o ducto que funcionou como um sinalizador para a formação glandular, desaparece. Inicialmente, como a glândula está em formação, o hormônio tireoideano será o proveniente da mãe.

Após a vigésima segunda semana, quando a glândula já estiver formada, o feto consegue produzir o hormônio e a glândula se torna independente do hormônio materno (HOSS; PAWLINA, 2016).

Os **hormônios tireoideanos** são sintetizados e secretados pelas células epiteliais da glândula, sendo elas as células principais ou foliculares (T3 e T4) e as células parafoliculares (calcitonina) [(Figura 2)]. Apesar de ser uma glândula pequena ela tem controle sobre quase todos os sistemas corporais, favorecendo o crescimento e desenvolvimento normais destes sistemas (CONSTANZO, 2012).

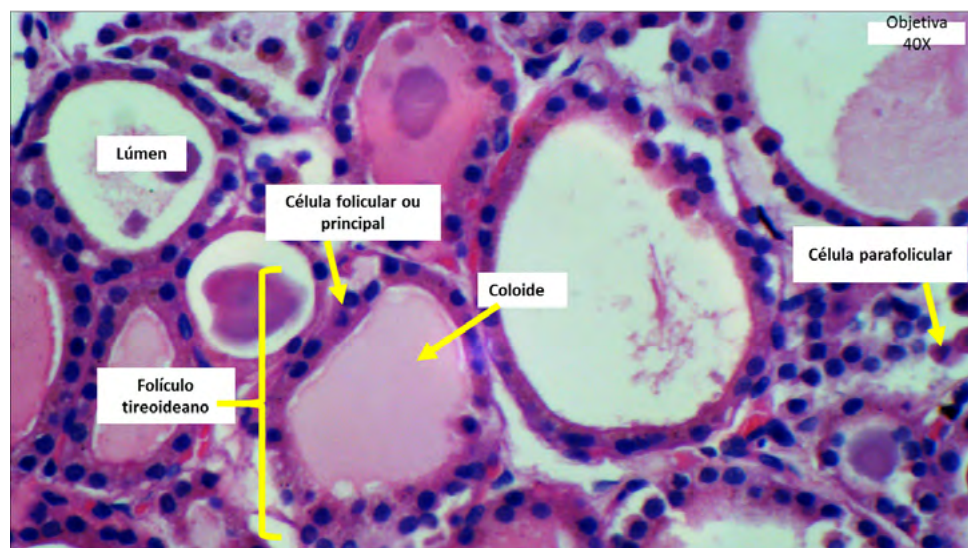


Figura 2 - Corte histológico transversal da glândula tireoide evidenciando seus principais componentes
Fonte: Lâmina histológica do laboratório Multidisciplinar da Unicesumar.

Descrição da imagem: A imagem é uma foto de um corte histológico, num aumento de 40X, evidenciando as porções da tireoide. Na foto podemos observar uma série de estruturas arredondadas, os folículos tireoideanos. Cada folículo é composto de células foliculares ou principais (células cúbicas que formam um círculo que delimita o folículo), e o lúmen com colóide (espaço interno ao arco de células que contém um material coloidal róseo, o hormônio). Entre os folículos estão espalhadas células mais avermelhadas e maiores, as células parafoliculares.

Uma categoria hormonal bem importante é aquela representada pelos dois hormônios das células foliculares, a tri-iodotironina (T3) e a tetraiodotironina ou tiroxina (T4). A diferença entre esses dois está na quantidade de iodo presente em sua composição, ou seja, enquanto o T3 tem 3 iodios, o T4 tem 4 iodios. Ainda que a forma mais ativa seja o T3, a maior produção hormonal é de T4. Esse problema é resolvido nos tecidos-alvo pela conversão de T4 em T3, mas veremos em maiores detalhes à frente (CONSTANZO, 2012).

Diferentemente do que ocorre com a maioria das glândulas, em que as células sintetizam os hormônios, os armazenam até que um estímulo promova sua liberação, na tireoide esse processo é um pouco diferente. A síntese depende tanto de conteúdos intra quanto extracelular, e seu armazenamento, como mencionado acima, se faz de maneira extracelular, pelo coloide.

VOCÊ SABE RESPONDER?

E como se dá essa síntese?

Primeiramente o retículo endoplasmático rugoso, abundante nas células foliculares, sintetiza a tireoglobulina (TG), uma glicoproteína que contém grandes porções de tirosina. Esta tireoglobulina é enviada ao complexo de Golgi, para modificações e seu encapsulamento em vesículas secretoras. Estas vesículas são então direcionadas até a membrana basal da célula, onde lá se fundem e liberam a TG no lúmen folicular (SILVERTHORN, 2017).

Ao mesmo tempo, o íon I^- é transportado (transporte ativo pelo co-transporte com sódio) do sangue para as células foliculares. Vale lembrar que essa bomba é regulada pela própria disponibilidade de iodo no corpo. Ou seja, em baixos níveis de iodo há um estímulo da bomba para tentar compensar sua deficiência.

Não podemos esquecer que existe um limite para isso, logo, se a disponibilidade de iodo é muito baixa, a bomba não consegue compensar, e com isso a atividade hormonal ficará reduzida. Imaginando que o processo esteja ocorrendo normalmente, após o bombeamento do iodo, este atravessa a célula e ao chegar na membrana, ele é oxidado a I_2 pela enzima peroxidase, ficando então no lúmen folicular.

Essa peroxidase pode ser inibida pelo componente propiltiouracil (PTU), e isso é relevante para tratamento de hipertireoidismo, com o uso sintético de PTU para controle tireoidiano (CONSTANZO, 2012).

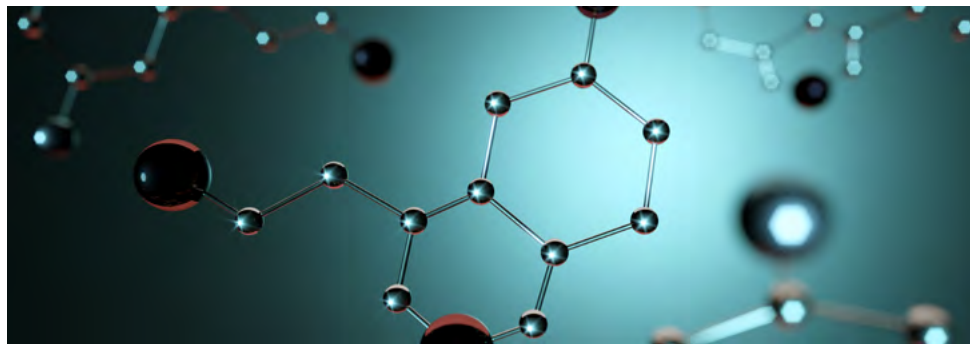
No lúmen portanto encontram-se a tireoglobulina e o I₂, e estes dois se combinam, catalisados também por uma peroxidase, formando a monoiodotirosina ou (MIT – 1 iodo+tireoglobulina) e a diiodotirosina (DIT – 2 iodos+tieroglobulina). É importante que fique claro que tanto MIT quanto DIT permanecerão ligados à tireoglobulina no lúmen folicular, até que haja um estímulo adequado.



APROFUNDANDO

A partir deste momento então uma parte dos MIT e DIT permanecem nessa conformação, e parte podem se ligar um ao outro, novamente por reações catalisadas por uma peroxidase. Quando dois DIT se ligam, forma-se então o T₄, e quando um DIT se liga a um MIT forma-se o T₃, sendo que a formação do T₄ é mais rápida que a formação do T₃. Em consequência disso, ligados a uma molécula de tireoglobulina podemos ter ligados MIT, DIT, T₃ e T₄, isso corresponde ao coloide, que nada mais é do que estâgios hormonais em armazenamento (CONSTANZO, 2012).

Quando a glândula é estimulada, a tiroglobulina iodada (tiroglobulina+MIT+-DIT+- T₃+T₄) entra por **endocitose** novamente nas células principais e lá se associa aos lisossomos para sofrer hidrólise. Desta hidrólise ocorre a separação dos componentes que compõem a tireoglobulina iodada, e nesse processo T₃ e T₄ são encaminhados aos capilares na periferia dos folículos, e MIT e DIT permanecem na célula e são recicladas para nova utilização (Figura 3) (SILVERTHORN, 2017).



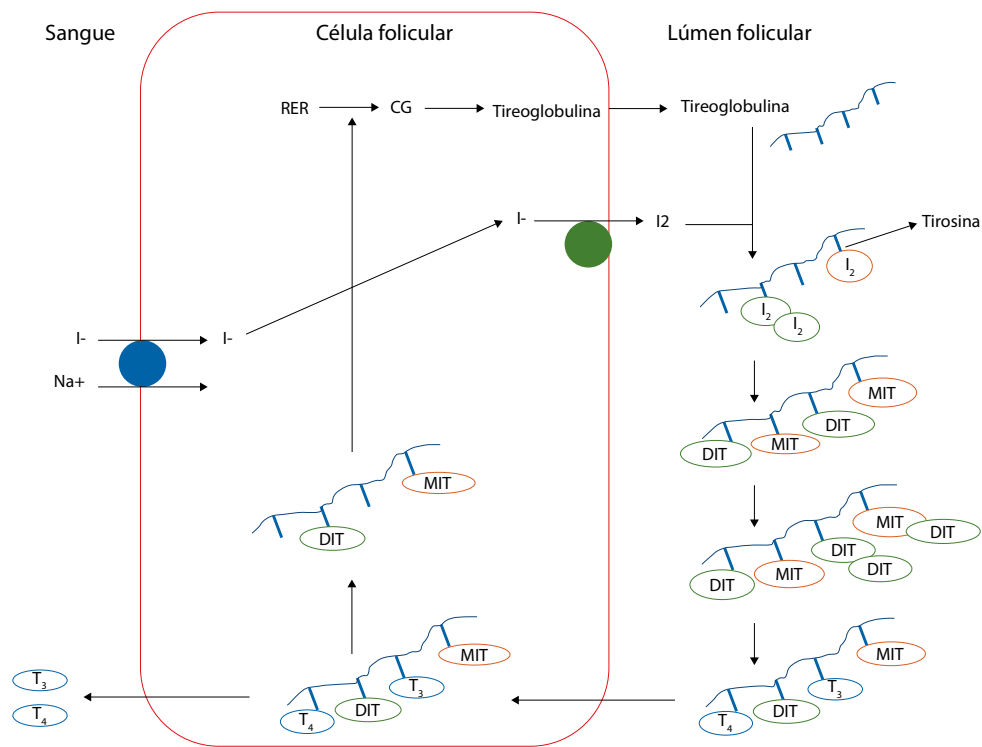


Figura 3 - Esquema da formação do hormônio T3 e T4 / Fonte: a Autora.

Descrição da imagem: o retângulo central vermelho representa a célula folicular, e o lado esquerdo fora do retângulo representa o sangue e o lado direito, o lúmen folicular. Do sangue para a célula ocorre o cotransporte sódio/iodo (Na^+/I^-), pela peroxidase (círculo azul na membrana da célula), enviando tanto sódio quanto iodo para dentro da célula. O iodo migra até o outro lado da célula (lúmen folicular) e por uma enzima de transporte (círculo verde na membrana celular) o iodo é oxidado a I_2 . Na célula folicular o retículo endoplasmático rugoso (RER) envia a tireoglobulina ao complexo de Golgi (CG) e este então libera a tireoglobulina que sai da célula e alcança o lúmen. A tireoglobulina está representada por uma linha azul com pequenas linhas (tirosina) saindo delas, num aspecto de pente. A tireoglobulina se combina ao iodo, de forma que quando um iodo se combina à tirosina da tireoglobulina forma-se um MIT (monoiodotirosina) e quando dois iodos se combinam à tirosina da tireoglobulina forma-se um DIT (diiodotirosina), sendo que todos permanecem ligados à tireoglobulina. Parte dos MIT e DIT permanecem assim parte ligam-se entre si formando tri-iodotironina (T_3), pela ligação de um DIT com um MIT, e a tetraiodotironina ou tiroxina (T_4), pela ligação de dois DIT entre si. Todos permanecem ligados à tireoglobulina. Esta tireoglobulina contendo MIT, DIT, e retornam por endocitose para a célula folicular, sofrem hidrólise liberando T_3 e T_4 , que vão para o sangue, e a tireoglobulina com DIT e MIT que retornam à cascata RER/CG e são recicladas.

Quando os hormônios caem na corrente sanguínea, eles circulam de forma livre ou acoplados às proteínas plasmáticas do tipo **TGB** (globulina de ligação à tiroxina) ou do tipo albuminas. Apenas as formas livres podem ser usadas para ações fisiológicas, logo as demais formas, as acopladas, funcionam como um reservatório hormonal.

Em caso de insuficiência hepática, onde os níveis de TGB estão baixos, há aumento de hormônio livre e isso gera uma retroalimentação negativa inibindo a síntese hormonal (GUYTON; HALL, 2011).

Além disso, apesar do T4 não ser a forma mais ativa, mas ser produzido em grande quantidade, ele pode ser convertido a T3, e a enzima responsável por isso é a 5'iodinase, removendo um iodo de sua composição. Em situações de desnutrição ou em jejum, há uma inibição desta enzima, principalmente nos músculos esqueléticos, reduzindo o consumo de oxigênio e a intensidade metabólica basal, causando prejuízos para o funcionamento hormonal (GUYTON; HALL, 2011).

VOCÊ SABE RESPONDER?

Mas e o que regula a maior ou menor produção destes hormônios?

Assim como para a maioria dos hormônios, o controle tem como base o eixo hipotálamo-hipófise. O hipotálamo secreta TRH (hormônio liberador de tireotropina), que age nos tireotrofos da adenohipófise, induzindo a secreção de TSH (hormônio estimulante da tireoide). Este atua sobre a tireoide estimulando a secreção dos hormônios tireoideanos (Figura 4). Por retroalimentação negativa, o TSH pode ser regulado pelos níveis de hormônios tireoideanos (CONSTANZO, 2012).

É importante salientar que os receptores de TSH das células foliculares também podem ser ativados, pelo TSH, ou pelas imunoglobulinas estimulantes da tireoide. Quando essas imunoglobulinas se ligam aos receptores de TSH, a resposta é a mesma que o TSH exerce, ou seja, a estimulação da síntese hormonal. Isso é muito relevante se pensarmos na doença de Graves, forma comum do **hipertireoidismo**, em que há aumento nos níveis circulantes destas imunoglobulinas, promovendo uma hiperestimulação glandular e excesso hormonal (GYUTON; HALL, 2011).

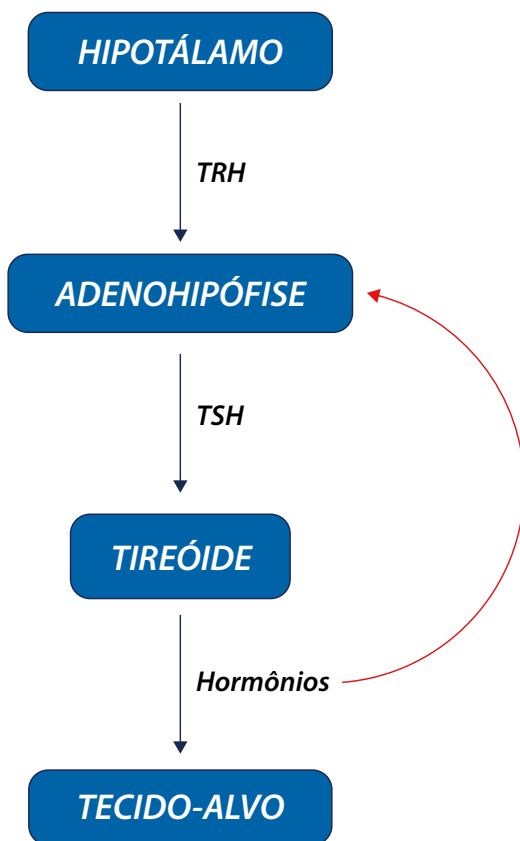


Figura 4 - Regulação da secreção dos hormônios tireoideanos / Fonte: a Autora

Descrição da imagem: o fluxograma mostra o circuito hipotálamo - adeno hipófise-tireoide - tecido alvo, em que cada item está representado por um retângulo com os respectivos nomes dentro, formando uma pilha na vertical e entre os retângulos, setas azuis apontam para baixo indicando a liberação do hormônio. O hipotálamo secreta positivamente o hormônio liberador de tireotropina (TRH). Este hormônio, por sua vez, estimula a adeno hipófise a secretar o hormônio estimulante da tireoide (TSH), que estimula a tireoide a liberar os hormônios tireoideanos, que agirão sobre os tecidos-alvo. Retroalimentação negativa (seta curva e vermelha em sentido contrário ao sentido de estímulo hormonal) pode ser acionada, fazendo com que os hormônios tireoideanos inibam a adenohipófise.

Durante a descrição da síntese e regulação dos hormônios tireoidianos, foi mencionada algumas patologias relacionadas. Podemos destacar o hipertireoidismo, e sua forma mais comum, a doença de Graves. Trata-se de um distúrbio autoimune, pelos altos níveis de imunoglobulinas estimulantes da tireoide. E o que são realmente essas imunoglobulinas e o que está envolvido nesta doença?

Essas imunoglobulinas são **anticorpos** que se ligam aos receptores de TSH das células foliculares tireoideanas. Por terem essa capacidade de ligação, elas acabam estimulando a glândula a secretar os hormônios, gerando hipertrofia glandular, com a observação de um edema na região do pescoço, o bócio (Figura 5). Não é apenas o excesso de imunoglobulinas que pode causar essa doença, neoplasias de tireoide, excesso de secreção de TRH ou TSH podem também ser determinantes do hipertireoidismo (SILVERTHORN, 2017).

E o hipotireoidismo? Esta doença tem como causa principal a **destruição autoimune da tireoide**, bloqueando sua produção hormonal. Neste caso, há uma diminuição do metabolismo, ganho de peso, mesmo sem aumento da ingestão alimentar, redução da frequência cardíaca, sonolência, entre outros sintomas.

Pode haver sim, caso seja um defeito na tireoide, a estimulação constante da tireoide, na tentativa de compensar a baixa hormonal, e isso gerar o bócio (CONSTANZO, 2012).



Figura 5 - Bócio causado pela doença de Graves.

Descrição da imagem: Trata-se de uma foto de uma paciente sendo examinada por um médico. O médico apalpa a região do pescoço que está aumentada, formando o bócio

Você sabe como é feito o diagnóstico para hipertireoidismo?

Exames laboratoriais indicaram níveis aumentados de T3 e T4. Já o TSH pode ou não estar aumentado: se for hipertireoidismo por doença de Graves os níveis de TSH estão baixos por retroalimentação negativa (por causa justamente dos altos níveis de T3 e T4); já se for hipertireoidismo por excesso de TRH e TSH, então os níveis destes hormônios estarão altos.

VOCÊ SABE RESPONDER?

E nesses casos teria o bócio?

Agora vamos focar no outro hormônio tireoidiano, a calcitonina. Este hormônio, diferente do T3 e T4, está relacionado ao controle de cálcio circulante. A concentração normal de cálcio é de 10mg/dL, sendo que 40% circula ligado a proteínas plasmáticas, em especial, a albumina, e o restante é ultrafiltrável.



APROFUNDANDO

A homeostasia deste íon é essencial para o funcionamento dos rins, ossos e intestino, e depende não apenas da calcitonina, como também do paratormônio e da vitamina D. Parte do cálcio ingerido é absorvido no trato gastrointestinal, estimulado pela vitamina D, parte garante a remodelação óssea pelo paratormônio, e parte sofre inibição pela calcitonina. Como o funcionamento da calcitonina se faz de forma contrária ao paratormônio, vamos focar nele inicialmente para facilitar o entendimento posterior da ação da calcitonina (CONSTANZO, 2012).

O **paratormônio** (PTH) é um grande regulador da concentração de cálcio do líquido extracelular (LEC). Quando a concentração de cálcio está baixa o PTH é recrutado, e as células que as liberam são as células principais da paratireoide (Figura 6). E onde fica a paratireoide?

A paratireoide está localizada na superfície posterior da tireoide, sendo um conjunto de quatro, duas do lado esquerdo e as outras duas no lado direito. As 4 glândulas somam cerca de 500 mg de peso (HOSS; PAWLINA, 2016).

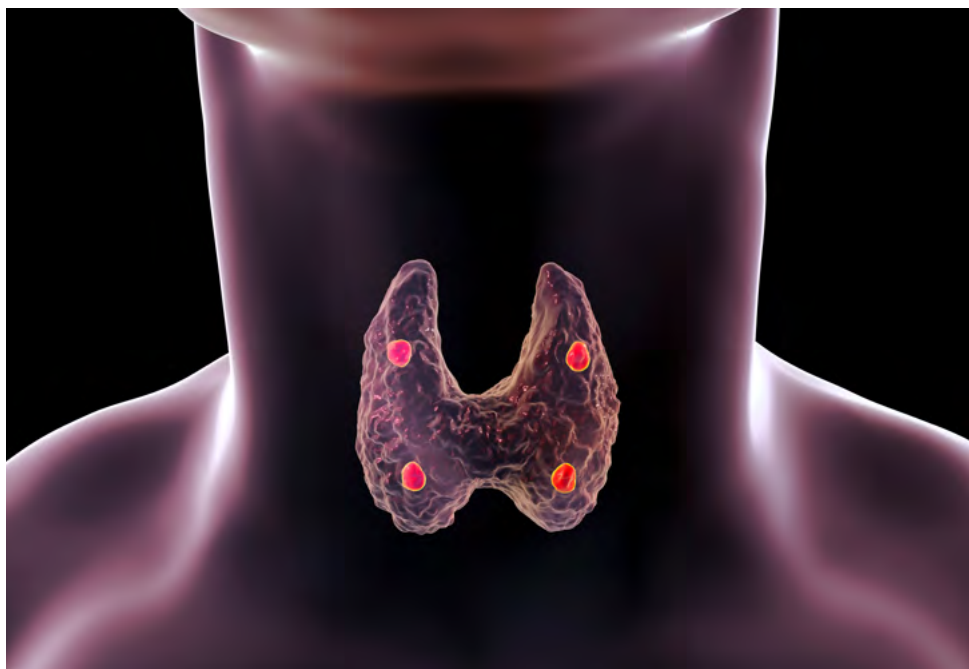


Figura 6 - Visão anatômica da tireoide.

Descrição da imagem: A imagem mostra o pescoço na vista frontal, evidenciando a tireóide (estrutura roxa em formato de borboleta). Nela estão incrustados 4 botões vermelhos, as paratireóides, duas do lado esquerdo e duas do lado direito.

O PTH é sintetizado no citosol, formando o pré-pró-PTH, este recebe o peptídeo sinal, e termina sua tradução no retículo endoplasmático rugoso e é encaminhado ao complexo de Golgi., onde ocorre a perda do peptídeo sinal e formação do pró-PTH, e posteriormente o PTH, que fica armazenado em vesículas secretoras, para a liberação, sob estímulo subsequente.

VOCÊ SABE RESPONDER?

E o que determina uma maior ou menor produção de PTH?

Quem o faz é a concentração de cálcio plasmático. A membrana das células principais paratireoideanas têm receptores de cálcio, ligados por proteína G à fosfolipase C.



ZOOM NO CONHECIMENTO

Com a concentração de cálcio aumentada, ele se liga ao receptor, ativa a fosfolipase C, e esta ativação leva ao aumento nos níveis de IP_3/Ca^{2+} , o que inibe a secreção de PTH. As ações nos ossos e rins é mediada por AMPc, já a ação sobre o intestino é feita pela ativação da vitamina C, como discutido anteriormente (SILVERTHORN, 2017).

Resumidamente temos que:

1. cálcio se liga ao receptor;
2. ativação da fosfolipase C;
3. aumento dos níveis de IP_3/Ca^{2+} ;
4. inibição da secreção de PTH. Nos rins, ele inibe a reabsorção de fosfato inibindo o transporte de sódio/fosfato pelo túbulo contorcido proximal, gerando a fosfatúria, ou seja, fosfato na urina.

Além disso, o PTH estimula a reabsorção de cálcio. E nos ossos como se dá esse processo? Nos ossos, os receptores de PTH ficam localizados nos osteoblastos (Figura 7), **células ósseas** responsáveis pela deposição óssea, ou seja, responsáveis pela formação óssea. Esse processo nos permite inferir que uma administração de PTH sintético pode ajudar pessoas com osteoporose. No entanto, esse efeito é transitório, e a longo prazo as células que serão mais estimuladas serão os osteoclastos (Figura 7), células ósseas de reabsorção óssea, esta ação mediada pelas citocinas.

Estas citocinas são liberadas pelos **osteoblastos**, que então aumentam a atividade e número dos osteoclastos. Logo, o efeito geral do PTH é promover a reabsorção óssea, removendo o cálcio dos ossos e o encaminhando ao LEC (SILVERTHORN, 2017).

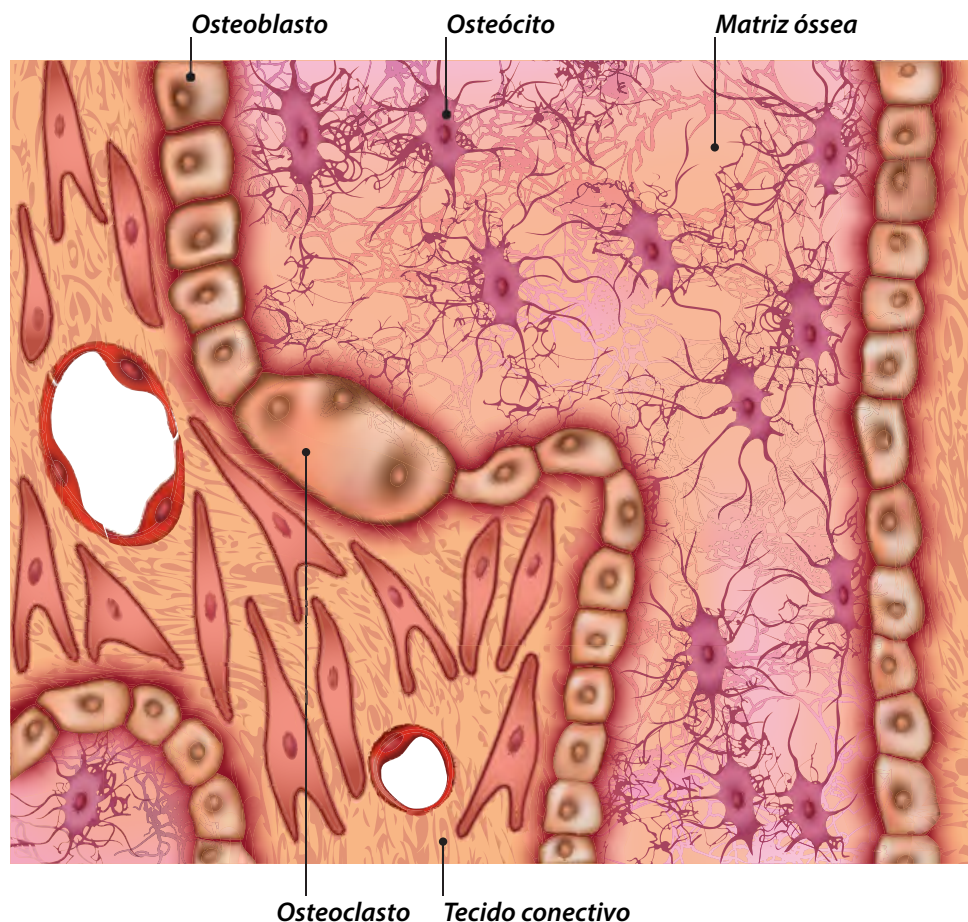


Figura 7 - Corte histológico esquemático do osso, mostrando a composição celular
Fonte: a Autora.

Descrição da imagem: a imagem é um corte histológico esquemático de um pedaço do osso, mostrando alguns tipos celulares. Delimitando externamente o osso temos células cúbicas, osteoblastos (células cúbicas rosas com núcleo central). Ainda delimitando o osso, temos a imagem de um osteoclasto (célula arredondada grande com vários núcleos internos). Interno a esse osso temos os osteócitos (células rosas com ramificações periféricas e núcleo central), imersos na matriz óssea (massa interna rosa clara onde estão inseridos os osteócitos). Externo ao osso temos o tecido de conexão (alaranjado com células em formato de tesoura rosa).

Como foi mencionado, a tireoide também produz calcitonina, e esse hormônio está relacionado diretamente com o PTH. A calcitonina é sintetizada pelas células parafoliculares ou células C (Figura 2) da tireoide. Primeiramente, o gene sintetiza a pré-pró-calcitonina, que ganha o peptídeo sinal e se dirige ao retículo endoplasmático rugoso, onde perderá o peptídeo sinal, tornando-se pró-calcitonina.

Posteriormente, no complexo de Golgi, a pró-calcitonina sofre nova modificação dando origem à calcitonina, que fica armazenada em vesículas aguardando estímulo. E qual seria esse estímulo? Este estímulo é o aumento na concentração de cálcio plasmático. Sua função é inibir a reabsorção osteoclástica, o que diminui a concentração plasmática de cálcio.

Enquanto o PTH faz seu controle minuto a minuto, a calcitonina, acredita-se que faz o controle de maneira bem mais rápida, assim facilitando e efetivando ainda mais a concentração plasmática (CONSTANZO, 2012). Agora que já estudamos os hormônios tireoideanos e paratireoideanos, vamos focar nosso estudo na glândula suprarrenal (adrenal) e seus hormônios. Esta glândula encontra-se na cavidade retroperitoneal, em número de duas, acima de cada rim (Figura 8).

Esta glândula apresenta-se dividida em duas porções, como mostra a Figura 8, a região cortical e a medular. A **região cortical**, dividida em 3 zonas, a zona reticular (secreta androgênios), a zona fasciculada (secreta glicocorticoides) e a zona glomerulosa (secreta mineralocorticoides). Em conjunto podemos dizer que a região cortical é responsável pela secreção de hormônios esteroides adrenocorticais. Ainda temos a **região medular**, a qual secreta as catecolaminas epinefrina e norepinefrina (HOSS ; PAWLINA, 2016).

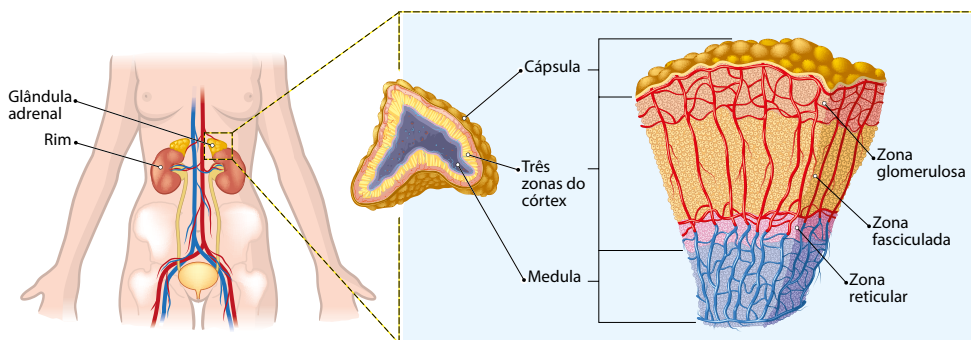


Figura 8 - Imagem anatômica da glândula suprarrenal e suas porções histológicas / Fonte: a Autora.

Descrição da imagem: temos à esquerda a representação de um rim (estrutura marrom em formato de feijão), com a glândula supra renal acoplada nela (estrutura em forma de chapéu amarelo). Uma ampliação da suprarrenal, em corte transversal, mostra suas regiões e zonas. Externamente envolvendo a glândula temos a cápsula (estrutura membranosa alaranjada que envolve a glândula). Internamente podemos dividir a glândula em região cortical (mais externa estrutura triangular rosa abaixo da cápsula) e medular (mais interna e marrom, abaixo da região cortical), onde se destacam os vasos (círculos azuis imersos na região medular).

Abordaremos a síntese dos hormônios esteroides adrenocorticais. Os **hormônios esteroides** dependem do colesterol para serem produzidos. Na sequência, temos um quadro (quadro 1) que exemplifica os principais esteroides das 3 zonas corticais, os glicocorticóides, mineralocorticóides e androgênio e os referidos exemplos de cada:

HORMÔNIO	EXEMPLO
Glicocorticoide	Cortisol
Mineralocorticoide	Aldosterona
Androgênio	Dehidoepiandrosterona (DHEA) Androstenediona

Quadro 1 - Exemplos de hormônios esteróides adrenocorticais / Fonte: a Autora.

A síntese e secreção dos esteróides pelo córtex da supra renal dependem da estimulação de uma enzima chamada colesterol desmolase, pelo ACTH (hormônio adrenocorticotrófico). Ou seja, na falta de ACTH não há síntese de esteroides adrenocorticais.

VOCÊ SABE RESPONDER?

E o que controla a secreção de ACTH, e por consequência, dos esteróides?

A zona fasciculada e reticular, que secretam glicocorticóides e androgênios, estão sob controle do eixo hipotalâmico-hipofisário. Já a zona glomerulosa, que secreta mineralocorticóides, depende de ACTH, mas também do sistema renina-angiotensina-aldosterona (CONSTANZO, 2012).

Pelo eixo hipotálamo-hipófise (Figura 9), o CRH (hormônio liberador de corticotropina) é secretado, pelo hipotálamo, e chega à adenohipófise pelo vaso porta hipotalâmico-hipofisário.

HIPÓFISE

Na hipófise, o CRH atuará sobre os corticotrofos, por meio de um mecanismo de adenilil ciclase/AMPC, que leva à secreção de ACTH, e este último circula pelo sangue até o córtex da suprarrenal.

CÓRTEX

No córtex da suprarrenal o ACTH estimula a liberação do colesterol das mitocôndrias e isso leva à ativação do colesterol desmolase.

Por retroalimentação negativa, temos 3 pontos de atuação: o hormônio esteroide pode inibir diretamente a secreção de CRH do **hipotálamo**; inibir indiretamente a **secreção de CRH**, pelos neurônios do hipocampo, que tem conexão com hipotálamo, ou ainda inibir a **secreção de ACTH** (SILVERTHORN, 2017).

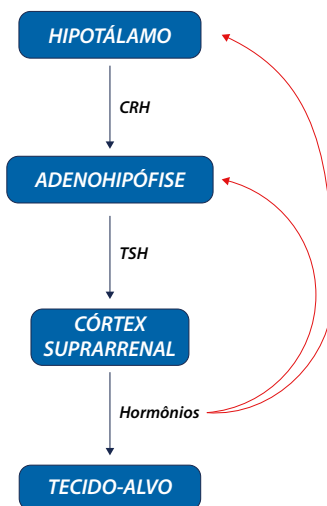


Figura 9 - Regulação da secreção de hormônio esteroide adrenocortical / Fonte: a Autora.

Descrição da imagem: o fluxograma mostra o circuito hipotálamo-adeno hipófise-córtex da suprarrenal-tecido alvo, em que cada item está representado por um retângulo com os respectivos nomes dentro, formando uma pilha na vertical e entre os retângulos, setas azuis apontam para baixo indicando a liberação do hormônio. Desse modo temos: o hipotálamo secreta positivamente o hormônio liberador de corticotropina (CRH). Este hormônio, por sua vez, estimula a adeno hipófise a secretar o hormônio corticotrófico (ACTH), que estimula o córtex da suprarrenal a liberar os hormônios tireoideanos, que agirão sobre os tecidos-alvo. Retroalimentação negativa (seta vermelha e curva em sentido contrário ao sentido de estímulo hormonal) pode ser acionada, fazendo com que os hormônios tireoideanos inibam a adeno hipófise ou hipotálamo.

Agora vamos entender a regulação e secreção da aldosterona, que trata da **Fisiologia do Sistema Renal**. A regulação pela zona glomerulosa é diferente da que atua no cortisol e androgênios. Ainda que tenhamos a atuação do ACTH, a aldosterona sofre maior regulação pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona. Resumidamente, a diminuição do volume do LEC provoca uma diminuição da pressão renal, o que aumenta a secreção de renina pelas células justaglomerulares do rim.

A renina catalisa a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I, inativa, que logo é convertida, pela ECA (enzima conversora de angiotensina) em angiotensina II, atuando na zona glomerulosa, estimulando a síntese de aldosterona (SILVERTHORN, 2017).

E onde atuarão os esteroides adrenocorticais?

Os **glicocorticoides** promovem a gliconeogênese e o armazenamento de glicogênio. Isso afeta diretamente o metabolismo das proteínas, gorduras e carboidratos, aumentando assim a síntese de glicose. Apresentam também um efeito anti-inflamatório, induzindo a síntese de lipocortina, que medeia a resposta inflamatória, ou inibindo a síntese de interleucina 2 e proliferação de linfócitos T, ou inibindo a liberação de histamina e serotonina pelos mastócitos e plaquetas.



APROFUNDANDO

Além dessas atividades, os glicocorticoides também podem agir mantendo a pressão normal; diminuindo a síntese de colágeno do tipo I (componente da matriz óssea), reduzindo formação de tecido ósseo; aumentando a filtração glomerular, por vasodilatação das arteríolas aferentes; e por fim diminuindo o sono e aumentando o tempo de vigília (CONSTANZO, 2012).

Os **mineralocorticoides** aumentam a reabsorção de sódio e secreção de potássio e hidrogênio nos ductos coletores. Já os **androgênios** atuam sendo convertidos em testosterona nos homens, e nas mulheres favorecendo o desenvolvimento de pelos pubianos e axilares, além da libido (CONSTANZO, 2012). Por fim, agora iremos abordar outra glândula, o pâncreas endócrino, responsável pela síntese de insulina e glucagon.

O pâncreas endócrino também pode ser conhecido como ilhotas de Langerhans pancreáticas, que somam 1 a 3 milhões de ilhotas, correspondendo a 1 a 2% do total pancreático (SILVERTHORN, 2017). Essas ilhotas são compostas por quatro tipos celulares, listadas a seguir, de acordo com a quantidade de células na ilhota e seus componente de produção (HOSS ; PAWLINA, 2016):

CÉLULAS BETA (β)
Corresponde a 65% da ilhota e secretam insulina.
CÉLULAS ALFA (α)
Corresponde a 20% da ilhota e secretam glucagon.
CÉLULAS DELTA (δ)
Corresponde a 10% da ilhota e secretam somatostatina e.
CÉLULAS PP
Corresponde ao restante da ilhota e secretam polipeptídeo pancreático

Vamos estudar duas destas células, a beta e a alfa, começando pelas células beta, responsáveis pela secreção de insulina. O gene para produção da insulina está localizado no cromossomo 11, sintetizando inicialmente a pré-pró-insulina, com o peptídeo de sinalização, o qual é clivado produzindo a pró-insulina, no retículo endoplasmático rugoso, encaminhado ao complexo de Golgi, onde por ação de proteases forma a insulina.

**APROFUNDANDO**

A insulina é acumulada em grânulos secretores e quando as células beta forem estimuladas, o hormônio é liberado para realizar o processo fisiológico relacionado a ele. A insulina é metabolizada no fígado e rins, e sofre regulação pela glicose, ou seja, o aumento na concentração de glicose no sangue, estimula a secreção de insulina (SILVERTHOR, 2017).

Esta regulação se dá pelos seguintes passos (CONSTANZO, 2012), descritos a seguir:

1. A célula beta contém um transportador específico para glicose, o GLUT2, que envia, por difusão facilitada, a glicose do sangue para a célula.
2. A glicose é fosforilada a glicose-6-fosfato e posteriormente oxidada a ATP (adenosina tri-fosfato).
3. Quando os níveis de ATP das células beta aumentam, canais de potássio se fecham despolarizando a membrana das células beta.
4. Essa despolarização abre os canais de cálcio, que fluem para dentro das células beta até que a concentração de cálcio intracelular aumenta.
5. Esse aumento provoca exocitose dos grânulos que contém a insulina que é encaminhada para a circulação sanguínea.

VOCÊ SABE RESPONDER?

E como a insulina atua nos tecidos-alvo?

O hormônio se liga ao receptor específico, composto de duas subunidades alfa e duas beta. Primeiramente, a insulina se liga a uma das subunidades alfa, provocando uma alteração conformacional no receptor. Essa alteração ativa a subunidade beta, que se fosforila, em presença de ATP. O complexo insulina-receptor é internalizado por endocitose, para poder ser utilizado (SILVERTHORN, 2017).

Resumidamente no quadro 2, temos as ações e efeitos da insulina (CONSTANZO, 2012):

INSULINA	CONSEQUÊNCIAS
Aumenta a captação da glicose pelas células	Redução de glicemia
Aumenta formação do glicogênio	
Reduz glicogenólise	
Reduz gliconeogênese	Redução de aminoácidos no sangue
Aumenta síntese proteica	
Aumenta deposição de gordura	Redução de ácidos graxos no sangue
Reduz lipólise	

Quadro 2 - Efeitos da atuação da insulina no organismo / Fonte: adaptado de Constanzo (2012).

Uma patologia importante envolvendo a insulina é a **síndrome metabólica chamada diabetes mellitus tipo I e tipo II**. Na diabetes tipo I ocorre a destruição das células beta, por um processo autoimune, gerando um aumento na concentração de glicose no sangue, já que as células não conseguem absorver bem a glicose. Isso leva ao aumento da gliconeogênese, aumento da concentração de ácidos graxos no sangue, aumento da lipólise de gordura e aumento da concentração de aminoácidos no sangue.

O tratamento se faz com reposição de insulina. Se caso tais alterações forem muito extremas, podem levar à cetoacidose diabética (Figura 10). As altas concentrações de glicose afetam diretamente o funcionamento renal, levando a essa cetoacidose.

No caso de **diabetes** o nível plasmático da glicose está aumentado e isso gera um aumento da carga filtrada de glicose para além da capacidade reabsortiva tubular máxima, fazendo com que haja uma maior quantidade de excreção de glicose. Além disso, grandes concentrações de cetonas aparecem na urina do acometido pela diabetes. Todas essas **perdas urinárias** causam depleção de nutrientes do corpo e levam a perda de peso. Outro ponto importante é que solutos que não são reabsorvidos causam aumento da excreção de sódio e água na urina, gerando hipotensão, dano cerebral e morte.

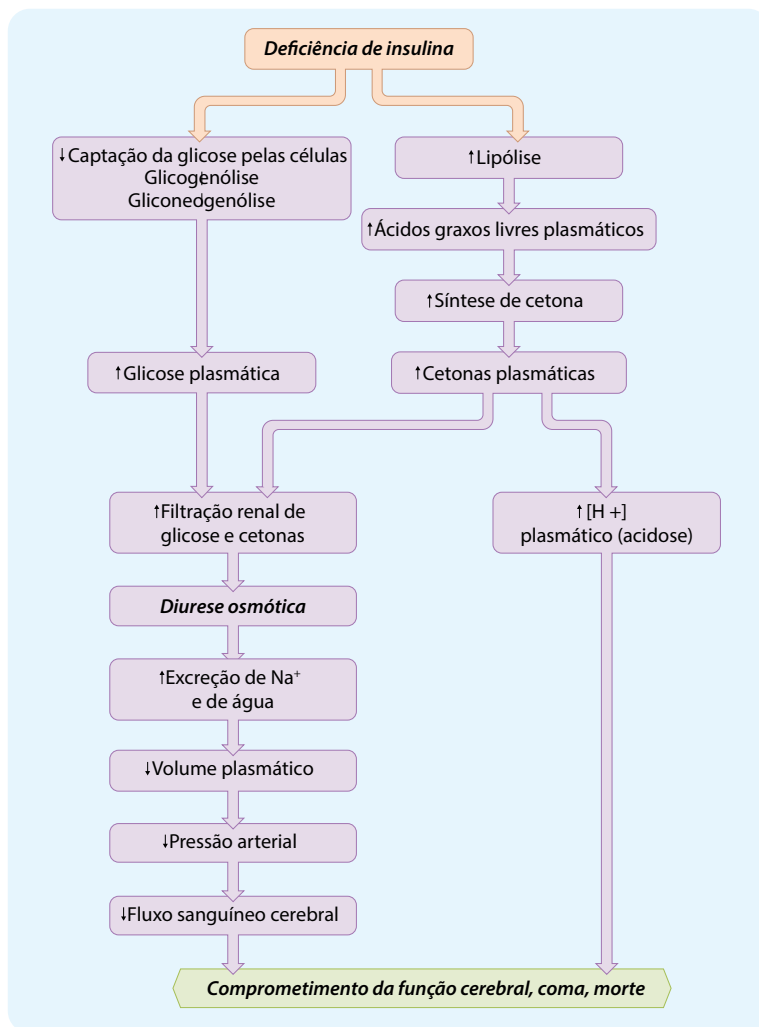


Figura 10 - Cetoacidose diabética / Fonte: Adaptada de Widmaier *et al.* (2017, p. 620).

Descrição da Imagem: a figura mostra um fluxograma onde cada evento ou etapa é demonstrado como um retângulo e a conexão entre cada um é representada por setas largas que projetam dos retângulos e estão voltadas para baixo. Setas no interior dos retângulos podem estar voltadas para cima (indicando aumento) ou para baixo (indicando diminuição). No topo da figura temos um evento: deficiência de insulina. A partir dessa temos duas setas, a da esquerda indica: diminuição da captação da glicose pelas células; aumento da glicogenólise, aumento da gliconeogênese. A seguir temos aumento da glicose plasmática, aumento da filtração renal de glicose e cetonas, seguido de diurese osmótica. As próximas etapas incluem aumento da excreção de Na^+ e de água; diminuição do volume plasmático; diminuição da pressão arterial; diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e como consequência, comprometimento das função cerebral, coma e morte. Do lado direito do retângulo "Deficiência de insulina" parte uma seta que indica: aumento da lipólise; aumento dos ácidos graxos livres plasmáticos e aumento da síntese de cetonas, seguida do aumento de cetonas plasmáticas. A partir de então, essa etapa pode seguir dois fluxos, ou segue para o fluxo da esquerda a partir do aumento da filtração renal de glicose e cetonas, flui para o aumento do H^+ plasmático (acidose). Ambos têm como consequência o comprometimento das função cerebral, coma, morte.

**PLAY NO CONHECIMENTO**

Para maior compreensão sugiro a leitura do artigo *Atendimento Nutricional e Multidisciplinar a Criança e Adolescente com Diabetes Mellitus Tipo 1: Desafios e Ações Frente a Pandemia de Covid-19*. Aqui você encontrará dados bem relevantes que envolvem a diabetes em crianças e adolescentes e o seu comportamento por ocasião da infecção por COVID-19.

Recursos de mídia disponível no conteúdo digital no ambiente virtual de aprendizagem

Não podemos deixar de levar em conta que a grande maioria dos diabéticos têm hipertensão, e não hipotensão, devido a várias causas, incluindo danos vasculares e renais (WIDMAIER *et al.*, 2017). Já a diabetes tipo II está associada à obesidade, e esta é causada pela regulação para baixo dos receptores de insulina, e à resistência à insulina.



A concentração de glicose fica elevada, tanto no jejum como após as refeições. O tratamento, nestes casos, se faz por restrição calórica e redução de peso, e de reverter a **resistência à insulina**.

Se esse método falhar, pode-se administrar medicamentos para aumentar a sensibilidade à insulina ou para estimular o aumento da produção da insulina pelo pâncreas. Contudo, em muitas pessoas, deve-se empregar insulina exógena para regular a glicose sanguínea (GUYTON ; HALL, 2011).

Sempre que se fala em insulina nos vêm à cabeça o glucagon. E qual a relação entre esses dois hormônios? O glucagon é sintetizado pelas células alfa das ilhotas pancreáticas, e age de forma contrária à insulina. Enquanto a insulina é o “hormônio da abundância”, o glucagon é o “hormônio da fome”.

O que isso significa? A função do glucagon é aumentar a concentração de glicose no sangue. Logo, a presença de insulina modula o efeito da baixa concentração de glicose no sangue, estimulando a secreção de glucagon. Mas além do contraponto com a insulina, existem outros determinantes de secreção do glucagon: a colecistoquinina (CCK), secretada pelo trato gastrointestinal, quando a proteína ou gordura é ingerida; o jejum e o esforço intenso, mobilizando e utilizando os nutrientes armazenados, para manter a glicemia (GUYTON ; HALL, 2011).

Além das funções citadas acima o glucagon também estimula a formação do AMP cíclico, principalmente pelas células hepáticas. Isso implica diretamente na conversão do glicogênio hepático em glicose e sua liberação para o sangue, elevando desse modo a concentração sanguínea de glicose.

Resumidamente temos que quando a glicose pancreática está baixa, por exemplo, as células alfa das ilhotas pancreáticas aumentam a secreção de glucagon. Isso eleva o glucagon plasmático, que atuante no fígado gera aumento da glicogenólise, gliconeogênese e aumento da síntese de cetonas. Isso tudo culmina com o aumento da glicose e cetona plasmática. Assim como para insulina, a seguir, temos os efeitos do glucagon no organismo (CONSTANZO, 2012):

GLUCAGON	CONSEQUÊNCIAS
Aumenta a glicogenólise	Aumento de glicemia
Aumenta a gliconeogênese	
Aumenta a lipólise	Aumento de ácidos graxos no sangue

Quadro 3 - Efeitos da atuação do glucagon no organismo / Fonte: adaptado de Constanzo (2012).

Por fim, temos ainda a **somatostatina**, secretada pelas células delta, que age inibindo a secreção de insulina e glucagon, por ações parácrinas, ou seja, ações diretas nas células alfa e beta.

Logo, a somatostatina é secretada em resposta à refeição, se difunde pelas células alfa e beta próximas e inibe a secreção dos hormônios por eles produzidos. Sua função é modular ou limitar as respostas da insulina e do glucagon à ingestão de alimentos (CONSTANZO, 2012).

Para Guyton Hall (2011), a regulação endócrino-metabólica do metabolismo energético ocorre por meio de diversos feedbacks fisiológicos que são deflagrados em três diferentes fases que o metabolismo pode se apresentar:

Quando tem déficit precisa retirar energia do estoque. No estado alimentado ou fase anabólica, o aumento da glicose sanguínea estimula as células beta do pâncreas a liberar insulina, que auxilia na captação de glicose por algumas células, como músculo esquelético, cérebro, tecido adiposo e outros tecidos, para ser usada como fonte de energia.

FASE 1

Digestiva e absorptiva - ocorre no período de 2 a 3 hs após refeição. A fase 1 corresponde a um período de excedente calórico (anabólico), enquanto as outras fases correspondem a períodos de déficit calórico (catabólico).

FASE 2

Interdigestiva ou pós-absorptiva - compreende o período entre as refeições.

FASE 3

Jejum - período entre a última refeição antes de dormir e a primeira após acordar.

Quando tem glicose em excesso, o fígado faz glicogênese (conversão da glicose em glicogênio) para armazenar e diminuir a glicose plasmática (glicemia). Faz lipogênese e converte em triglicerídeos, armazenados no tecido adiposo. Com a glicose estocada, a glicose no sangue (glicemia) diminui e com isso ocorre retroalimentação negativa para deixar de secretar insulina e secretar glucagon, que faz o oposto, libera a glicose armazenada.

Na fase catabólica, há estimulação das células alfa, diminuição da glicose e liberação de glucagon. Ocorre glicólise (quebra e liberação da glicose armazenada) para aumentar sua taxa no sangue.

Desse modo, a alimentação aumenta a glicose, a liberação de insulina e outros hormônios. Além da glicose, outros elementos estimulam as células beta do pâncreas na liberação da insulina:

- O aumento de aminoácidos no plasma, provenientes da alimentação;
- Estímulos parassimpáticos;
- Outros hormônios.

Os estímulos simpáticos e a adrenalina inibem a liberação de insulina. A insulina é o mediador dos GLUTs. O receptor para a insulina é citoplasmático e na presença da insulina, migra para a membrana ficando sensível (ávido). Com isso, ocorre a sinalização para a captação da glicose pelo GLUT. Na ausência de insulina, o receptor não está sensível e a glicose fica no sangue e não entra na célula. Muitos tecidos precisam de insulina atuando no receptor para captar a glicose, como fígado, músculo e tecido adiposo.

Ainda é conhecido como um hormônio dependente do gene ob (obesidade), que é produzido pela célula adiposa (adipócito). No obeso a leptina está elevada no sangue, caindo seus níveis na medida em que o indivíduo emagrece. A leptina é uma proteína composta por 167 aminoácidos, e possui uma estrutura semelhante às citocinas, do tipo interleucina2 (IL-2), sendo produzida principalmente no tecido adiposo.



APROFUNDANDO

Em conjunto com a insulina, a leptina que é um hormônio secretado pelo tecido adiposo que regula a homeostase energética através do mecanismo central e periférico e é secretada em proporção à massa adiposa. Este hormônio informa ao hipotálamo o tamanho das reservas de gordura, sendo que sua elevação leva à redução da ingestão alimentar e ao aumento do gasto energético (SANTOS, 2005).

Os valores séricos de leptina considerados normais giram ao redor de 5mg/ml; num obeso, os valores podem alcançar 50mg/ml, onde a leptina atua nos centros hipotalâmicos controlando a saciedade. O neuropeptídeo γ é um mediador essencial da leptina.

Na obesidade humana, tem-se descrito altas concentrações séricas de insulina e leptina, o que leva a resistência a esses dois hormônios. Por isso, a administração destes hormônios não é alternativa viável de tratamento. Conhecido atualmente como “hormônio da saciedade”, sendo o nome leptina derivado do grego leptos, que significa magro.

A mediação da leptina na energia homeostática, ou seja, a liberação e captação energética são moduladas pelas vias hipotalâmicas, enquanto outros efeitos são mediados por tecidos periféricos incluindo músculos e células pancreáticas.

A leptina está relacionada à quantidade de gordura corporal total e parece ser a gordura subcutânea, o principal determinante da concentração de leptina independentemente da gordura total ou visceral. Então, a associação entre níveis de leptina e parâmetros metabólicos são divergentes na literatura, a leptina aumentada nos indivíduos obesos, está sugerindo a insensibilidade à produção da leptina endógena.



A **leptina** é um componente integral do complexo do sistema fisiológico que regula o armazenamento, o equilíbrio e o uso de energia por todo organismo. Além deste papel, a leptina sinaliza e modula o estado nutricional do organismo do indivíduo e para outros sistemas fisiológicos. Este segundo aspecto é mais evidente diante dos seus efeitos inibitórios sobre o conjunto de alterações neuroendócrinas à privação alimentar (NEGRÃO e LICINIO, 2000).

O tecido adiposo branco é responsável pela maior parte da leptina produzida pelo organismo. Há várias formas existentes de receptores da leptina, porém somente o receptor **Ob-Rb** (forma longa) contém um domínio intracelular que é capaz de transmitir o sinal de ligação com a leptina para dentro da célula. Finalmente, as **regiões hipotalâmicas** densas em receptores de leptina estabelecem comunicação entre si, que mandam vias aferentes para o sistema nervoso autônomo e regiões corticais, fornecendo o substrato anatômico onde se dá as alterações comportamentais e metabólicas causadas pela leptina.

Assim os neurotransmissores aumentam (orexígenos) ou diminuem (anorexígenos) a ingestão alimentar, regulando o controle da saciedade. A ligação da leptina ao seu receptor promove o recrutamento de outra unidade de receptor que se encontra nas adjacências, formando assim uma estrutura **transitoriamente dimérica**.

Então ocorre a ligação da leptina e pela dimerização de receptores que induz a atividade catalítica da enzima JAK-2 associada, a autofosforila em vários resíduos tirosina, tornando-se assim ativa para que, a seguir, fosforile novamente e ative a outra molécula de JAK-2 ligada ao segundo receptor. Subsequentemente o JAK-2 ativa e catalisa a fosforilação dos receptores ObRb nas tirosinas 985 e 1138.

Desta forma, criam-se três sítios ativos que darão continuidade ao sinal da leptina os quais desempenham um papel relevante na transdução do sinal da leptina em direção ao controle do ritmo de disparos neuronais, o que, em última instância, regula a liberação de neurotransmissores relacionados ao controle da fome e termogênese nos terminais sinápticos (VELLOSO, 2006).

NOVOS DESAFIOS

Estudar o sistema endócrino em todo seu contexto é muito importante para o nutricionista focar não apenas dietas, mas uma readequação alimentar, seja para fins estéticos, de saúde, ou de controle de alguma patologia preestabelecida. Doenças, sejam alimentares ou não, podem e muitas vezes, estão relacionadas como causa ou consequência, de alterações endócrinas. Entender a anatomia, histologia e fisiologia dos órgãos e estruturas envolvidas nesses processos fisiológicos, garante um melhor tratamento e sobrevida do indivíduo, além de prevenir doenças futuras.

VAMOS PRATICAR

1. A tireoide, apesar de diminuta, exerce um papel crucial sobre o metabolismo de quase todos os nossos sistemas corpóreos. Sobre essa glândula assinale a alternativa correta:
 - a) É a única glândula exócrina cordonal não palpável em exame clínico, e está relacionada ao hipotireoidismo e hipertireoidismo.
 - b) É uma das poucas que tem capacidade de armazenamento hormonal intracelular, formando o chamado coloide.
 - c) Ainda que a forma mais ativa seja o T₄, a maior produção hormonal é de T₃.
 - d) Quando a glândula é estimulada, a tiroglobulina iodada entra por endocitose novamente nas células principais.
 - e) O hipotálamo secreta TSH, que age nos tireotrofos da neurohipófise, induzindo a secreção de TRH.

2. Suprarrenal é uma glândula que apresenta porções e regiões responsáveis pela síntese e secreção de hormônios específicos que podem atuar em diferentes regiões do corpo. Sobre essas regiões e os hormônios por elas sintetizados, assinale a alternativa correta:
 - a) A região cortical apresenta-se como uma zona única, enquanto a região medular é composta de três zonas.
 - b) A zona reticular secreta mineralocorticoides, a zona fasciculada secreta glicocorticoides e a zona glomerulosa secreta androgênios.
 - c) A região medular secreta as catecolaminas epinefrina e norepinefrina.
 - d) A zona fasciculada e reticular, que secretam glicocorticoides e androgênios, estão sob controle exclusivo do sistema renina-angiotensina-aldosterona.
 - e) O hipotálamo inibe a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

3. O pâncreas pode ser dividido em porção exócrina e endócrina. Para o sistema endócrino essa última porção, também conhecida como ilhota pancreática é de extrema relevância e vários são os componentes celulares presentes nesta região. Sobre o pâncreas e sua organização, assinale a alternativa correta:
 - a) As células beta correspondem a 10% da ilhota e secretam somatostatina.
 - b) As células delta correspondem a 65% da ilhota e secretam insulina.
 - c) As células PP correspondem a 60% da ilhota e secretam somatostatina.
 - d) As células alfa correspondem a 20% da ilhota e secretam glucagon.
 - e) As células alfa secretam apenas a insulina.

REFERÊNCIAS

CONSTANZO, L.S. Fisiologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

NEGRAO, A. B. LICINIO, J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. Arq Bras Endocrinol Metab [online]. 2000, v.44, n.3, p. 205-214. ISSN 0004-2730.

ROSS, M,H; PAWLINA W. Histologia - Texto e Atlas - 7ª Ed. 2016 - Guanabara Koogan.

SILVERTHORN, D.U. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

VELLOSO, L.A. O controle hipotalâmico da fome e da termogênese: implicações no desenvolvimento da obesidade. Arq Bras Endocrinol Metab [online]. 2006, v. 50, n.2, p. 165-176. ISSN 0004-2730.

WIDMAIER, E. P. *et al.* Vander - Fisiologia Humana, 14ª ed. Grupo GEN, 2017.

CONFIRA SUAS RESPOSTAS

1. Opção D.

- a) É a única glândula endócrina folicular palpável em exame clínico, e está relacionada ao hipotireoidismo e hipertireoidismo.
- b) É uma das poucas que tem capacidade de armazenamento hormonal extracelular, formando o chamado colóide.
- c) Ainda que a forma mais ativa seja o T₃, a maior produção hormonal é de T₄. Esse problema é resolvido nos tecidos-alvo pela conversão de T₄ em T₃.
- d) Quando a glândula é estimulada, a tiroglobulina iodada (tiroglobulina+MIT+DIT+T₃+T₄) entra por endocitose novamente nas células principais e lá se associa aos lisossomos para sofrer hidrólise.
- e) O hipotálamo secreta TRH (hormônio liberador de tirotropina), que age nos tireotrofos da adenohipófise, induzindo a secreção de TSH (hormônio estimulante da tireóide). Este atua sobre a tireóide estimulando a secreção dos hormônios tireoideanos.

2. Opção C.

- a) A região cortical está dividida em 3 zonas, enquanto a região medular é composta de apenas uma zona.
- b) A zona reticular secreta androgênios, a zona fasciculada secreta glicocorticoides e a zona glomerulosa secreta mineralocorticoides.
- c) A região medular, central e única, secreta as catecolaminas epinefrina e norepinefrina.
- d) A zona fasciculada e reticular, que secretam glicocorticoides e androgênios, estão sob controle do eixo hipotalâmico-hipofisário.
- e) O hipotálamo estimula a secreção do hormônio liberador de corticotropina (CRH).

3. Opção D.

- a) As células delta correspondem a 10% da ilhota e secretam somatostatina.
- b) As células beta correspondem a 65% da ilhota e secretam insulina.
- c) As células PP correspondem a 5% da ilhota e secretam polipeptídeo pancreático.
- d) As células alfa correspondem a 20% da ilhota e secretam glucagon, hormônio que age contrário à insulina produzida pelas células beta.
- e) As células alfa secretam o glucagon.

